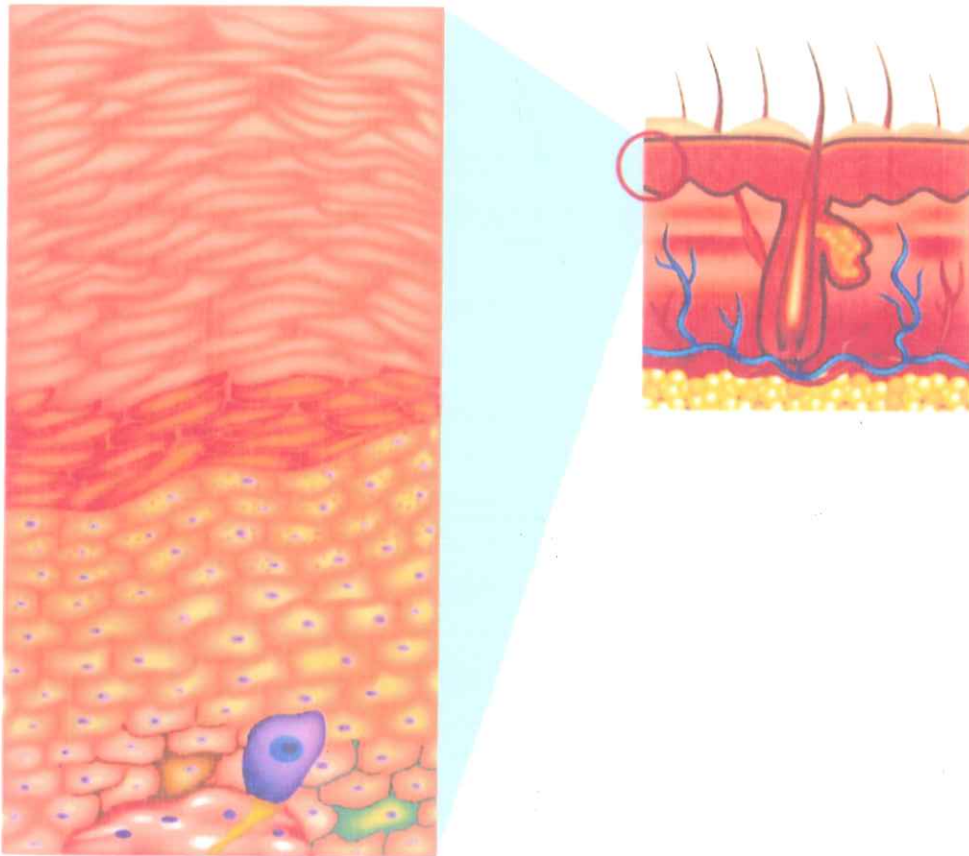




ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỘ MÔN DA LIỄU

DA LIỄU CƠ BẢN

Chủ biên: PGS.TS.BS. VĂN THẾ TRUNG



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH
BỘ MÔN DA LIỄU



DA LIỄU CƠ BẢN

CHỦ BIÊN: PGS.TS.BS. VĂN THẾ TRUNG



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

2020

CHỦ BIÊN

PGS.TS.BS. VĂN THẾ TRUNG

BAN BIÊN SOẠN

TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên

PGS.TS.BS. Lê Ngọc Diệp

ThS.BS. Võ Quang Định

BS.CKI. Nguyễn Lê Trà Mi

BS.CKI. Hoàng Văn Minh

BS.CKI. Lê Minh Phúc

BS.CKI. Vương Thế Bích Thanh

TS.BS. Lê Thái Vân Thanh

PGS.TS.BS. Văn Thế Trung

BS.CKI. Trần Thế Viện

THƯ KÝ BIÊN SOẠN

TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên

ThS.BS. Trần Thị Thúy Phượng

ThS.BS. Phạm Quốc Thảo Trang

HỘI ĐỒNG THẨM ĐỊNH GIÁO TRÌNH

PGS.TS. Châu Ngọc Hoa, ĐHYD, TP.HCM

Chủ tịch

PGS.TS. Văn Thế Trung, ĐHYD, TP.HCM

Ủy viên TK

TS. Phạm Văn Bắc, Khoa Y – ĐHQG TP.HCM

Phản biện 1

TS. Đặng Ngọc Bích, BV An Bình

Phản biện 2

TS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên, ĐHYD, TP.HCM

Ủy viên

Quyết định lựa chọn và sử dụng giáo trình “DA LIỄU CƠ BẢN” tại Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 1831/QĐ-ĐHYD ngày 10 tháng 8 năm 2020 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

LỜI GIỚI THIỆU

Với tầm nhìn phát triển thành Trường Đại học Khoa học Sức khỏe hàng đầu của Việt Nam, ngang tầm với các Trường Đại học Y khoa trong khu vực, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh đã không ngừng cải tiến, đổi mới chương trình đào tạo để nâng cao chất lượng giáo dục, đặc biệt rất chú trọng việc biên soạn tài liệu giảng dạy.

Theo chương trình đào tạo đổi mới, khoa học cơ bản về chuyên ngành da liễu được đưa vào chương trình đào tạo đại học từ năm thứ ba, nhằm trang bị cho sinh viên kiến thức về cấu tạo và chức năng da cũng như thực hành tiền lâm sàng trong điều kiện mô phỏng trước khi tiếp cận bệnh nhân ở những năm học sau. Chính vì vậy, đội ngũ giảng viên Bộ môn Da Liễu với trình độ chuyên môn cao, nhiều kinh nghiệm đã từng được đào tạo về phương pháp giảng dạy tích cực cùng biên soạn cuốn sách *Da liễu cơ bản*. Nội dung mỗi bài được cấu trúc phù hợp dựa theo mục tiêu học tập, cuối bài đều có câu hỏi để sinh viên tự lượng giá kiến thức.

Trước khi được ban hành là tài liệu giảng dạy chính thức của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, cuốn sách này đã được thẩm định bởi Hội đồng là những chuyên gia giàu kinh nghiệm về lĩnh vực da liễu và sự phạm y học.

Chúng tôi trân trọng giới thiệu cuốn sách *Da Liễu Cơ Bản* đến các độc giả và hy vọng quyển sách sẽ mang lại nhiều hữu ích trong công tác giảng dạy và học tập chuyên khoa da liễu.

PGS.TS.BS. Trần Diệp Tuấn

Chủ tịch Hội Đồng Trường

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

LỜI TỰA

Mục tiêu chương trình đào tạo đổi mới của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh bao gồm trang bị cho sinh viên năm thứ ba về kiến thức và kỹ năng để sinh viên có thể nhận diện và giải thích một số biểu hiện sinh lý da và các rối loạn da thường gặp, đồng thời sinh viên có thể thực hiện được kỹ năng khám da và các phần phụ của da.

Quyển sách *Da Liễu Cơ Bản* bao gồm những kiến thức thiết yếu về cấu tạo và chức năng của da, nhấn mạnh vai trò bảo vệ và sự tác động của yếu tố môi trường. Ngoài ra, nội dung của quyển sách cung cấp kiến thức về thương tổn cơ bản trên lâm sàng và mô học, đồng thời hướng dẫn cách khám và tiếp cận bệnh nhân da liễu một cách chuẩn mực. Nhiều hình ảnh phong phú trong quyển sách được cung cấp bởi các tác giả biên soạn, được đồ họa hoặc nhượng quyền.

Chúng tôi hy vọng quyển sách không những đáp ứng mục tiêu đào tạo mà còn là tài liệu tham khảo cho các đồng nghiệp chuyên khoa da liễu cũng như chuyên khoa khác.

Trong lần xuất bản đầu tiên, mặc dù với sự cố gắng rất lớn của đội ngũ giảng viên Bộ môn Da liễu nhưng khó tránh khỏi thiếu sót. Rất chân thành mong nhận được sự đánh giá và góp ý từ bạn đọc để những lần tái bản được tốt hơn.

Thay mặt các tác giả

Chủ biên

PGS.TS.BS. Văn Thế Trung

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời tựa	4
▪ 1 Đại cương về cấu tạo và chức năng của da	7
	<i>PGS.TS.BS. Văn Thế Trung</i>
▪ 2 Sự phát triển của da.....	13
	<i>PGS.TS.BS. Văn Thế Trung</i> <i>ThS.BS. Phạm Quốc Thảo Trang, ThS.BS. Trần Thị Thúy Phương</i>
▪ 3 Sinh học tế bào tạo sừng và liên kết gian bào.....	27
	<i>BS.CKI. Nguyễn Lê Trà Mi</i>
▪ 4 Sinh học của tế bào hắc tố.....	36
	<i>TS.BS. Lê Thái Vân Thanh</i>
▪ 5 Sinh học chất nền ngoại bào lớp bì.....	50
	<i>PGS.TS.BS. Lê Ngọc Diệp</i>
▪ 6 Cấu trúc và chức năng của hệ thống mạch máu da.....	58
	<i>BS.CKI. Trần Thế Viện</i>
▪ 7 Cấu trúc và chức năng của lông tóc móng	75
	<i>BS.CKI. Lê Minh Phúc</i>
▪ 8 Cấu tạo và chức năng các tuyến ở da.....	85
	<i>BS.CKI. Lê Minh Phúc</i>
▪ 9 Hình ảnh vi thể cấu trúc da bình thường	93
	<i>BS.CKI. Vương Thế Bích Thanh</i>
▪ 10 Hình ảnh vi thể của một số bất thường da thường gặp	110
	<i>TS. BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên</i>
▪ 11 Miễn dịch ở da.....	123
	<i>ThS.BS. Võ Quang Đỉnh</i>
▪ 12 Thảm sinh vật ở da.....	138
	<i>ThS.BS. Võ Quang Đỉnh</i>

■ 13 Tác động của các yếu tố môi trường lên da.....	147
	<i>TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên</i>
■ 14 Lão hóa da	162
	<i>BS.CKI. Vương Thế Bích Thanh</i>
■ 15 Sang thương cơ bản.....	180
	<i>BS.CKI. Hoàng Văn Minh</i>
■ 16 Một số dấu hiệu và nghiệm pháp thường gặp trong bệnh da	210
	<i>BS.CKI. Trần Thế Viện, BS.CKI. Hoàng Văn Minh</i>
■ 17 Tiếp cận bệnh nhân da liễu.....	225
	<i>PGS.TS.BS. Văn Thế Trung</i>
	<i>BS.CKI. Nguyễn Lê Trà Mi, BS.CKI. Lê Minh Phúc</i>

ĐẠI CƯƠNG VỀ CẤU TẠO VÀ CHỨC NĂNG CỦA DA

PGS.TS.BS. Văn Thế Trung

Mục tiêu học tập

- Mô tả được cấu tạo các lớp của da.
- Nêu được các thành phần trong các lớp của da.
- Trình bày được khái quát về các chức năng của da.

1. MỞ ĐẦU

Da là cơ quan lớn nhất, bao phủ toàn bộ cơ thể. Một người nặng 70 kg thì da có trọng lượng hơn 5 kg và rộng 2 mét vuông. Da không chỉ là lớp bao bọc mà là một cơ quan có tổ chức với nhiều thành phần, nhiều chức năng. Trong bệnh học da liễu, ngoài phạm vi các rối loạn của da còn bao gồm phần bán niêm mạc và niêm mạc liên quan các lỗ tự nhiên của cơ thể. Kiến thức về cấu tạo và chức năng da đóng vai trò rất quan trọng giúp diễn giải các biểu hiện thương tổn da (sang thương da) và triệu chứng khác trên lâm sàng cũng như giúp tiếp cận chẩn đoán bệnh lý da một cách khoa học.

2. CẤU TẠO MÔ HỌC CỦA DA

Da gồm có ba tầng, tầng ngoài cùng là thượng bì (hay biểu bì), kế đến là bì (hay trung bì) và hạ bì (hay mô dưới da) (Hình 1-1). Ngoài ra, da còn bao gồm các thành phần phụ là lông, tóc, móng và các tuyến.

2.1. Thượng bì

Thượng bì thường có độ dày 0,4 – 1,5 mm, trong đó lớp tế bào sống dày khoảng 0,05 – 0,1 mm. Thành phần chủ yếu của thượng bì là các tế bào xếp cạnh nhau dày đặc, gồm có tế bào tạo sừng (keratinocyte), tế bào hắc tố (melanocyte), tế bào Langerhans, tế bào Merkel. Thượng bì có 4 lớp, từ dưới lên là lớp đáy, lớp gai, lớp hạt và lớp sừng (Hình 1-2). Riêng vùng da lòng bàn tay, bàn chân thì có thêm lớp bóng. Lớp Malpighi bao gồm lớp đáy và lớp gai.

Da liễu cơ bản

Tế bào tạo sừng

Tế bào này chiếm khoảng 90% thành phần tế bào trong lớp thượng bì. Vì chức năng chính là sản xuất ra chất sừng keratin cho nên gọi là tế bào tạo sừng. Đây là protein cấu trúc chính của thượng bì, có dạng sợi, chắc để tạo ra khung tế bào bảo vệ cho da.

Tế bào tạo sừng có đặc điểm của tế bào biểu mô tầng, đó là liên tục phân chia, di chuyển từ dưới đáy lên lớp trên, biệt hóa thành tế bào sừng (corneocyte) và bong ra. Chu chuyển của vòng tế bào từ lớp đáy cho đến khi bong ra khoảng 3 – 4 tuần. Trong một số bệnh có sự gia tăng phân chia và di chuyển của tế bào, ví dụ như bệnh vẩy nến.

Tế bào hắc tố (tế bào sắc tố)

Đây là dạng tế bào hình tua gai. Tế bào hắc tố nằm rải rác giữa các tế bào tạo sừng trong lớp đáy. Nguồn gốc của tế bào hắc tố là từ mào thần kinh. Chức năng chính là sản sinh ra các hạt sắc tố melanin để góp phần tạo nên màu da và bảo vệ da khỏi tác hại của tia cực tím từ ánh nắng mặt trời.

Tế bào Langerhans

Đây cũng là dạng tế bào tua gai, thuộc dòng bạch cầu, được sản xuất từ tủy xương. Tế bào Langerhans nằm trong lớp gai của thượng bì, có nhân ở trung tâm và các tua gai. Tế bào Langerhans thực hiện chức năng miễn dịch để bảo vệ cơ thể.

Tế bào Merkel

Tế bào Merkel nằm ở lớp đáy, phân bố nhiều ở vùng da nhạy cảm, da không có lông.

Liên kết với đầu tận thần kinh ở lớp bì bên dưới và có chức năng như một thụ thể cảm giác ở da.

2.2. Màng đáy

Ranh giới giữa biểu bì và bì bao gồm một tập hợp các phân tử gắn kết, được gọi chung là màng đáy. Nhiều bệnh bắt nguồn từ các khiếm khuyết di truyền liên quan thành phần của nó; màng đáy cũng còn có thể là một mục tiêu tấn công của bệnh tự miễn.

2.3. Lớp bì

Lớp bì là lớp mô liên kết nằm dưới thượng bì, được ngăn cách bởi màng đáy. Thành phần của lớp bì rất phong phú bao gồm hệ thống mạch máu, thần kinh, các tế bào như nguyên bào sợi, tế bào mast (dưỡng bào), đại thực bào và các thành phần sợi collagen, elastin, chất nền proteoglycan, glycosaminoglycan. Lớp bì bao gồm hai lớp là bì nhú và bì lưới.

Bì nhú, hay là bì nông, giàu mạng lưới mao mạch, có chức năng chính là cung cấp dinh dưỡng để nuôi thượng bì và điều hòa thân nhiệt. Ngoài ra, trong lớp bì nhú còn chứa đầu tận thần kinh và thụ thể cảm giác là các tiểu thể Meissner để nhận biết cảm giác nông.

Đại cương về cấu tạo và chức năng của da

Bì lưới, hay bì sâu, bao gồm mô liên kết chặt, có chức năng chính là tạo độ đàn hồi cho da và môi trường nâng đỡ mạch máu, thần kinh và phần phụ da như nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi. Bì lưới cũng chứa nhiều loại thụ thể cảm giác khác nhau và các tế bào thần kinh chuyên biệt đối với các loại kích thích.

2.4. Hạ bì

Nằm dưới lớp bì, còn gọi là lớp mỡ dưới da. Hạ bì chứa mô liên kết, nhiều mạch máu, thần kinh và mô mỡ. Đây là kho dự trữ mỡ lớn nhất của cơ thể. Lớp bì đóng vai trò lớp đệm cơ học giúp che chở và bảo vệ cấu trúc bên dưới khỏi áp lực chấn thương. Ngoài ra, mô mỡ giúp điều hòa thân nhiệt rất hiệu quả.

2.5. Phần phụ của da

Phần phụ của da bao gồm lông, tóc, móng và các tuyến mồ hôi, tuyến bã.

Lông, tóc, móng được tạo ra do sự sừng hóa một cách chuyên biệt của thượng bì.

Ở người có hai loại tuyến mồ hôi gồm tuyến mồ hôi nước và tuyến mồ hôi nhờn, chúng khác nhau về cấu trúc và chức năng. Hầu hết tuyến bã nhờn đi kèm với nang lông, tạo thành đơn vị nang lông tuyến bã. Tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi có chức năng cân bằng nội môi, điều hòa thân nhiệt, miễn dịch và kháng khuẩn.

3. CHỨC NĂNG CỦA DA

Chức năng lớn nhất và rõ ràng nhất của da là bảo vệ cơ thể khỏi tác hại từ môi trường. Da ngăn chặn sự mất hoặc thâm nhập của nước và điện giải, làm giảm sự xâm nhập của hóa chất có tính hủy hoại, hấp thụ tia bức xạ từ mặt trời. Ngoài ra, da còn đóng vai trò rất quan trọng trong điều hòa thân nhiệt cũng như bao bọc, che chở bảo vệ mô bên dưới.

Chức năng miễn dịch của da phụ thuộc vào tế bào trong thượng bì và lớp bì. Các peptides kháng khuẩn (antimicrobial peptides-AMP) là bước đầu tiên của miễn dịch có ở nhiều sinh vật sống như côn trùng, thực vật, động vật có xương sống. Ở người, AMP cung cấp màng bảo vệ hóa học giúp ngăn chặn vi sinh vật gây bệnh.

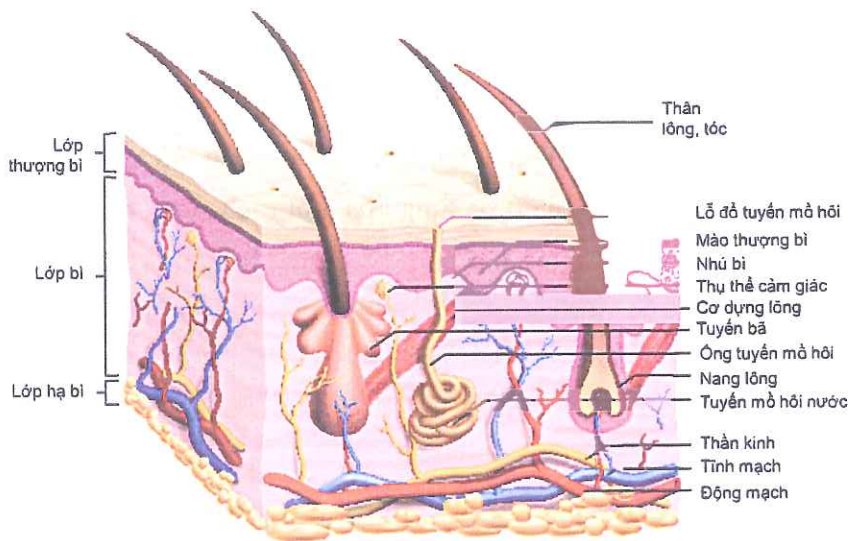
Da cũng chứa nhiều thần kinh cảm giác, thần kinh tự động, thụ thể thần kinh để nhận biết xúc giác, áp lực, chuyển động rung, nhiệt độ, đau và ngứa.

Dưới tác động của ánh sáng mặt trời, da là nơi tổng hợp vitamin D. Ngoài chức năng chuyển hóa can-xi và xương, vitamin D còn có chức năng chống phân bào và điều hòa miễn dịch. Ứng dụng rõ nhất của hai chức năng này của vitamin D được thể hiện trong điều trị bệnh vẩy nến.

Da liễu cơ bản

Ngoài ra, trên da người còn có thảm vi sinh vật thường trú rất phong phú và đa dạng, tuy không thuộc cấu trúc của da nhưng góp phần quan trọng vào chức năng cân bằng môi trường trên bề mặt da.

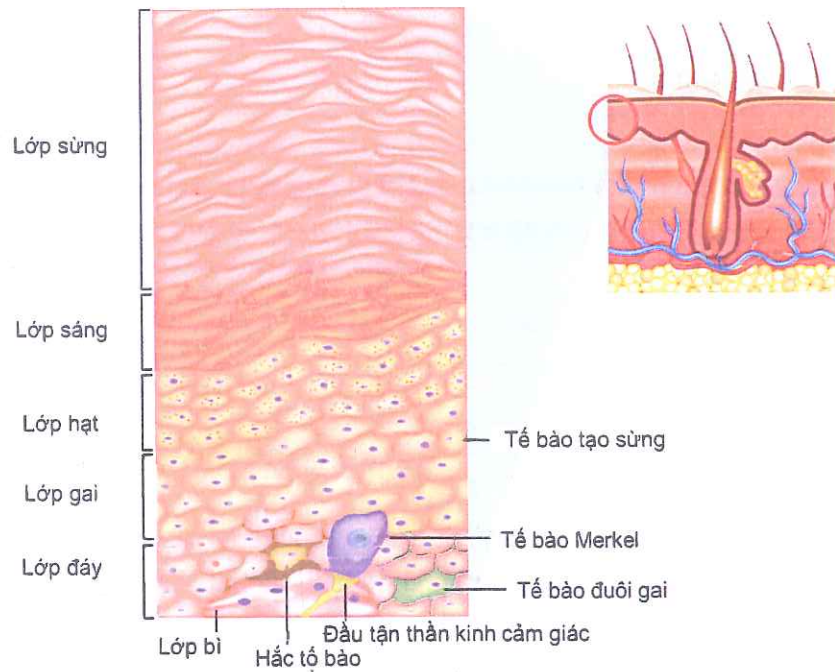
Sau cùng, da (bao gồm lông tóc) có chức năng thẩm mỹ và giao tiếp xã hội. Làn da tươi trẻ, mái tóc óng mượt cho thấy sức sống thể chất và tâm hồn tích cực. Da kém đàn hồi, chảy xệ, có nhiều nếp nhăn và thô ráp thể hiện sự lão hóa hoặc không khỏe. Da bị tổn thương có thể làm giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.



Hình 1-1. Cấu tạo mô học của da

Hình ảnh minh họa các lớp da và các phần phụ, hệ thống mạch máu, thần kinh liên quan. (Bản quyền của Vectorism, ID: 681684649)

Đại cương về cấu tạo và chức năng của da



Hình 1-2. Cấu tạo lớp thượng bì

Thành phần chủ yếu của lớp thượng bì là tế bào tạo sừng (keratinocyte) với những giai đoạn biệt hóa khác nhau. (Bản quyền của Sakurra, ID: 1083486245)

4. KẾT LUẬN

Da là cơ quan được cấu tạo bởi các lớp, trong mỗi lớp có nhiều thành phần đa dạng. Ngoài chức năng chính là bảo vệ, da còn có chức năng cân bằng nội môi và thẩm mỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. John A. McGrath and Jouni Uitto (2016), "Structure and Function of the Skin", *Rook's Textbook of Dermatology*, John Wiley & Sons, 9th ed., pp.2.1 – 2.3.
2. Travis W. Vandergriff (2018), "Anatomy and Physiology", *Dermatology*, Elsevier, 4th ed., pp. 44 – 45.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Một trong những cách làm trẻ hóa da mặt là dùng dược chất làm bong lớp thượng bì (ví dụ acid glycolic). Phác đồ điều trị thường là 3 lần sẽ đạt hiệu quả, da sáng hơn, mịn hơn. Theo bạn thì phương pháp này được thực hiện với tần suất như thế nào phù hợp?

- a. Mỗi ngày

Da liễu cơ bản

- b. Mỗi tuần
- c. Mỗi 3 – 4 tuần
- d. Mỗi 3 – 4 tháng

Câu 2. Một bệnh nhân làm công việc tiếp xúc nhiều với ánh nắng lâu ngày, da nổi các đốm tăng sừng màu nâu ở vùng phơi bày ra ánh sáng. Các thành phần nào sau đây bị rối loạn trong thương tổn này?

- a. Nguyên bào sợi, tế bào đáy
- b. Tế bào Merkel, tế bào đáy
- c. Tế bào tạo sừng, tế bào hắc tố
- d. Tế bào Langerhans, tế bào tạo sừng

Câu 3. Một bệnh nhân bị bỏng nhiệt, da chân có mảng đỏ, sau 1 ngày nổi bóng nước nhưng không loét. Khả năng vết thương làm tổn hại lớp nào của da?

- a. Thượng bì
- b. Bì nhú
- c. Bì lưới
- d. Mô dưới da

Câu 4. Một bệnh nhân bị vết thương da đơn giản. Sau một thời gian, vết thương lành dễ nhưng để sẹo. Vết thương xảy ra làm tổn thương đến lớp nào của da?

- a. Lớp bì
- b. Mỡ dưới da
- c. Cân cơ
- d. Lớp thượng bì

Câu 5. Một tác nhân gây bệnh từ bên ngoài xâm nhập vào cấu trúc da, thành phần nào sau đây có chức năng miễn dịch bảo vệ đầu tiên?

- a. Tế bào Langerhans
- b. Tế bào lympho
- c. Tế bào sừng
- d. Tế bào hắc tố

SỰ PHÁT TRIỂN CỦA DA

PGS.TS.BS. Văn Thế Trung,
ThS.BS. Phạm Quốc Thảo Trang, ThS.BS. Trần Thị Thúy Phương

Mục tiêu học tập

- Trình bày được nguồn gốc và sự phát triển phôi thai của da.
- Trình bày được sự tương quan giữa lâm sàng và sự phát triển phôi thai của da.
- Trình bày được sự thay đổi cấu trúc và chức năng của da trong thời kỳ phát triển sau sinh.
- Trình bày được sự tương quan giữa lâm sàng và thay đổi của da trong thời kỳ phát triển sau sinh.

1. MỞ ĐẦU

Sự phát triển của da là một quá trình phức tạp bắt đầu từ giai đoạn phôi thai và vẫn còn tiếp tục hoàn thiện sau sinh. Kiến thức về các lá mầm phôi, những dòng tế bào khác nhau trong da, các con đường và dòng thác tín hiệu bị phá vỡ trong rối loạn da di truyền cũng như thay đổi sinh lý của da theo tuổi sẽ giúp hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh, tiếp cận điều trị tối ưu cho bệnh nhân có các rối loạn da di truyền và mắc phải.

2. NGUỒN GỐC PHÔI THAI CỦA DA

Sự phát triển của da bắt đầu trong giai đoạn phôi thai qua tín hiệu gian bào và nội bào giữa các lớp mô gồm sự di chuyển của tế bào, tăng sinh, chết và biệt hóa tế bào. Trong tuần thứ ba thai kỳ, phôi thai hình thành phôi vị, đây là một quá trình phức tạp, dẫn đến sự tạo thành của ba lá mầm phôi thai gồm nội bì, trung bì và ngoại bì. Da có nguồn gốc từ ngoại bì và trung bì. Nội bì phôi không góp phần vào sự phát triển của da.

Trong giai đoạn tiếp theo của tạo phôi thai, tế bào biểu mô được thấy ở bề mặt ngoại bì hay đĩa ngoại bì thần kinh. Sau đó, tế bào ở bề mặt ngoại bì biệt hóa thành tế bào tạo sừng của thượng bì phôi thai, trong khi tế bào ngoại bì thần kinh cuộn thành ống để tạo ống thần kinh. Trong thượng bì còn có tế bào hắc tố, là dòng tế bào tách từ mào thần kinh. Trong khi đó, nguồn gốc của tế bào thuộc lớp bì khác nhau tùy theo vị trí cơ thể. Lớp bì và cấu trúc trung bì khác của da mặt và da đầu vùng trán bắt nguồn từ mào thần kinh, trong khi nơi khác bắt nguồn từ trung bì.

2.1. Sự phát triển của thượng bì

Sau khi hình thành phôi vị, một lớp biểu mô đơn của ngoại bì xuất hiện trên bề mặt phôi thai. Lớp này sẽ tiếp tục hình thành hệ thống thần kinh hoặc biểu mô da tùy thuộc vào tín hiệu phân tử. Lớp thượng bì phôi thai bao gồm một lớp các tế bào biểu mô đa tiềm năng, được bao phủ bởi một lớp đặc biệt được gọi là chu bì (periderm), chỉ có ở động vật có vú. Lớp chu bì được tạo bởi các tế bào tạo sừng nguyên thủy và có vai trò bảo vệ cho da mới hình thành cũng như trao đổi chất qua da với nước ối.

Thượng bì phôi thai bắt đầu phân tầng vào khoảng tuần thứ 8. Tại thời điểm này, sự hình thành các cơ quan cơ bản đã hoàn tất và tủy xương bắt đầu tạo máu, đánh dấu sự chuyển tiếp từ giai đoạn phôi sang thai. Trong giai đoạn đầu của sự phân tầng, một lớp tế bào trung gian được tạo thành giữa lớp đáy và chu bì. Không giống tế bào tạo sừng bên trên lớp đáy trong thượng bì sau sinh, lớp trung gian gồm các tế bào đang tăng sinh. Do đó, các tế bào này có thể tăng nhanh để thích nghi với sự tăng trưởng nhanh của phôi thai. Tuy nhiên, sau đó lớp tế bào trung gian sẽ được thay thế bởi tế bào tạo sừng được biệt hóa.

Quá trình biệt hóa bắt đầu trong tam cá nguyệt thứ hai, quá trình biệt hóa sau cùng hình thành tế bào tạo sừng trưởng thành (Hình 2-1). Sự sừng hóa sớm có thể xảy ra trong khoang lông vào tuần thứ 15, nhưng cho đến tuần thứ 22 – 24 mới xảy ra ở thượng bì giữa các nang lông và xảy ra đầu tiên ở da đầu, da lòng bàn tay, lòng bàn chân. Quá trình này bắt đầu khi tế bào trong lớp trung gian ngưng hoạt động chu kỳ tế bào đồng thời biệt hóa thành tế bào gai và hạt. Vào thời điểm sừng hóa, lớp chu bì tách khỏi lớp thượng bì bên dưới và bong vào trong dịch ối, phần còn lại tạo thành chất gầy (vernix caseosa). Lớp sừng gồm các tế bào tạo sừng chết ("dead" keratinocytes) hay tế bào sừng (corneocytes), được bao xung quanh bởi chất nền lipid và các protein liên kết chéo.

Phát triển hàng rào bảo vệ da tăng theo tuổi và sự trưởng thành của thượng bì hoàn tất vào tuần 34, có hình dạng tương tự thượng bì ở da người trưởng thành, mặc dù chưa đạt được đầy đủ chức năng hàng rào bảo vệ da cho đến vài tuần sau sinh. Thượng bì gồm bốn lớp, trong đó lớp sừng có vai trò chủ yếu trong chức năng hàng rào sinh lý bảo vệ da. Khiếm khuyết trong quá trình hình thành vỏ bao sừng liên quan với bất thường tính thấm hàng rào bảo vệ da.

Da liễu cơ bản



Hình 2-2. Bớt thượng bì

Biểu hiện là sẩn sùi tăng sừng phân bố theo đường Blaschko ở mặt, cổ.



Hình 2-3. Bớt bã nhờn

Bớt bã nhờn ở trẻ nhỏ biểu hiện là sẩn hình bầu dục, màu vàng, bề mặt bóng, có nhiều múi.

Các men transglutaminase-1, men xử lý lipid (*ALOXE3*, *ALOX12B*) và phân tử vận chuyển lipid (*ABCA12*) rất quan trọng trong việc hình thành vỏ bao sừng và hàng rào lipid trưởng thành. Những khiếm khuyết về các men này có thể gây bất thường trong việc hình thành hàng rào bảo vệ da. Tình trạng này dẫn đến bất thường trong quá trình biệt hóa và hình thành thượng bì. Một trong những biểu hiện lâm sàng của rối loạn này là trẻ sinh ra được bọc trong một màng trong suốt, bóng, căng, tạo bởi lớp sừng bất thường. Sau khi

bong màng này, hầu hết sẽ biểu hiện bệnh da vảy cá thể lá hay đỏ da toàn thân dạng vảy cá bẩm sinh. Tuy nhiên, một số trường hợp vẫn phát triển da hoàn toàn bình thường.

Bất thường gen *FLG* liên quan việc tạo hàng rào bảo vệ da với biểu hiện lâm sàng là viêm da cơ địa khởi phát sớm và nặng. Các sản phẩm thoái hóa của filaggrin như histidine góp phần vào sự hình thành môi trường acid và vai trò giữ ẩm của hàng rào bảo vệ da.

Bất thường lớp sừng không chỉ xuất hiện ở trẻ nữ nhi với bệnh da vảy cá, mà còn ở trẻ sinh non, đặc biệt trước tuần 28. Sự chưa trưởng thành của lớp sừng dẫn đến suy giảm chức năng hàng rào bảo vệ da, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, mất nước và hấp thu nhiều thuốc hay hóa chất khi dùng tại chỗ.

2.2. Sự phát triển của lớp bì và mỡ dưới da

Quá trình biệt hóa tế bào trung mô lớp bì rất phức tạp và chưa được hiểu hoàn toàn. Nguồn gốc của lớp bì và mỡ dưới da đa dạng hơn so với lớp thượng bì, phụ thuộc vào vị trí cơ thể. Mô bì ở mặt và phần trước da đầu xuất phát từ mào thần kinh. Điều này giúp giải thích dị dạng mặt trong hội chứng Waardenburg liên quan khiếm khuyết mào thần kinh. Mặt khác, mô bì ở lưng bắt nguồn từ phân đoạn da-cơ của đốt thân phôi, còn ở chi và mặt bụng thành cơ thể có nguồn gốc từ đĩa bên của trung bì phôi. *Lmx1B* (*LIM* homeobox transcription factor 1b) và *Wnt7a* đóng vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa mặt lưng của chi, trong khi đó *En-1* (*Engrailed-1*) và *BMP* (*bone morphogenetic protein*) cần thiết cho quá trình biệt hóa mặt bụng của chi.

Vào tuần 6–8, nguyên bào sợi mô bì đang phát triển. Tuy nhiên, tại thời điểm này không có ranh giới khác biệt rõ ràng giữa tế bào tạo mô bì và tế bào tạo cơ xương. Mặc dù tế bào của lớp bì phôi thai có thể tổng hợp collagen (loại I, III và IV) và một số thành phần vi sợi, nhưng những protein này không tạo thành phức hợp. Tỷ lệ của collagen III và collagen I là 3:1, tỷ lệ này đảo ngược ở người trưởng thành.

Lớp bì bắt đầu tách biệt với mô bên dưới trong giai đoạn chuyển tiếp phôi và thai (thai khoảng 60 ngày tuổi). Vào tuần 12–15, tổ chức chất nền và hình dạng tế bào tiếp tục thay đổi, giúp phân biệt sợi mảnh của bì nhú với lớp bì lưới. Ở giai đoạn này, collagen bắt đầu tập hợp thành sợi và tiếp tục tích lũy trong lớp bì lưới. Các sợi elastin bắt đầu hình thành ở giữa thai kỳ và tiếp tục phát triển cho đến lúc sinh. Trong quá trình phát triển, đặc tính của lớp bì phôi thai sẽ biến đổi từ dạng keo giàu proteoglycan và có nhiều tế bào thành lớp bì ít tế bào, được tổ chức tốt hơn, dày và chắc hơn, giống lớp bì ở người trưởng thành, nhưng có nhiều tế bào hơn.

Mạch máu của da bắt đầu hình thành sớm trong thai kỳ nhưng chúng chỉ phát triển giống người lớn cho đến sau sinh một vài tháng. Nhiều phân tử góp phần trong điều

Da liễu cơ bản

hòa tân tạo mạch như yếu tố tăng trưởng nội mô (vascular endothelial growth factor, VEGF) và thụ thể tyrosine kinase (Tie-1, Tie-2). Mạng lưới thần kinh được tạo thành vào giữa đến cuối tam cá nguyệt thứ nhất nhưng cũng biến đổi đáng kể trong các giai đoạn sau của thai kỳ và giai đoạn sớm sau sinh. Thần kinh và mạch máu da phát triển theo kiểu hình tương tự nhau, trong đó thần kinh theo hướng biệt hóa và phân nhánh của động mạch.

Lúc thai khoảng 50 – 60 ngày tuổi, lớp mỡ dưới da tách biệt với lớp bì bởi mạng mạch máu có thành mỏng. Đến cuối ba tháng đầu, chất nền lớp này khác hoàn toàn với chất nền nhiều sợi của lớp bì. Khoảng ba tháng giữa, các tiền thân tế bào mỡ bắt đầu biệt hóa và tích trữ mỡ. Vào ba tháng cuối, các thùy mỡ và vách sợi bắt đầu xuất hiện. Vài yếu tố quan trọng trong quá trình biệt hóa của tế bào mỡ được tìm thấy như leptin (một hormon quan trọng trong điều hòa mỡ) và thụ thể được kích hoạt bởi yếu tố tăng trưởng peroxisome của các yếu tố sao mã.

Tương quan lâm sàng

Đột biến trong gen dịch mã protein cấu trúc lớp bì (collagen, sợi đàn hồi) và men phân hủy những protein này được thấy trong hội chứng Ehlers-Danlos (đặc trưng bởi da căng quá mức và dễ vỡ, lành thương kém) và bệnh da chùng nhão (Hình 2-4).



Hình 2-4. Hội chứng Ehlers-Danlos

(a) Da có độ đàn hồi cao; (b) Khớp bàn ngón và liên đốt xa có thể gấp quá biên độ của cử động bình thường. (Bản quyền của Lucy Left, ID: 1406894378 và ID: 1406899427)

Khiếm khuyết di truyền của protein điều hòa quan trọng cho sự phát triển chất nền ngoại bào có thể dẫn đến bất thường da và các cơ quan khác. Ví dụ, đột biến gen protein-4 gắn TGF- β (transforming growth factor- β) gây ra bệnh da chùng nhão do khiếm khuyết sợi đàn hồi kèm dị dạng phổi, tiêu hóa và niệu dục nặng.

Các rối loạn khác do phát triển bất thường của lớp bì gồm hội chứng Goltz di truyền trội nhiễm sắc thể giới tính X, đặc trưng bởi những vùng giảm sản lớp bì kèm thoát vị mỡ/ u quái mỡ phân bố theo đường Blaschko cũng như khiếm khuyết hệ xương và u nhú niêm mạc. Hội chứng Goltz được cho là do đột biến protein trong thượng bì điều hòa con đường tín hiệu Wnt phát triển lớp bì, điều này giải thích sự phân bố của giảm sản lớp bì dọc theo đường Blaschko.

2.3. Sự phát triển của vùng nổi bì-thượng bì

Vùng nổi bì-thượng bì điều hòa kết dính giữa tế bào tạo sừng lớp đáy và lớp bì, cung cấp đề kháng chống lại lực xé trên da. Vùng này bao gồm màng đáy, chất ngoại bào tế bào đáy, phần cơ bản của tế bào đáy và cấu trúc sợi của bì nhú. Vùng nổi bì-thượng bì khởi đầu là một màng đáy đơn giản, sau đó biến đổi thành một cấu trúc đa lớp, phức tạp trong tam cá nguyệt thứ hai. Vùng nổi bì-thượng bì phôi thai gồm lớp lamina densa, lamina lucida, collagen IV, laminin, heparan sulfate và proteoglycan.

Những thành phần đặc hiệu của vùng màng đáy như các protein của bán cầu nổi và các vi sợi neo (anchor filament) được phát hiện đầu tiên trong giai đoạn chuyển tiếp phôi và thai. Vào cuối ba tháng đầu thai kỳ, tất cả các protein màng đáy đều nằm đúng vị trí. Hemidesmosome, filament gắn kết và fibril gắn kết được tổng hợp bởi tế bào tạo sừng ở lớp đáy, fibril gắn kết collagen VII ở dưới lamina densa; laminin 332 và kháng nguyên bóng nước dạng pemphigus cũng được biểu hiện tại thời điểm này. Vùng nổi bì-thượng bì phôi thai tiếp tục phát triển tạo mào thượng bì và nhú bì có đặc trưng như ở người trưởng thành.

Twang quan lâm sàng

Nhiều bệnh bóng nước di truyền do tổn thương các protein của vùng nổi bì-thượng bì, như ly thượng bì bóng nước (Hình 2-5). Độ nặng của bệnh, vị trí phân tách mô (vị trí bóng nước) và sự tổn thương mô khác không phải da phụ thuộc vào các protein liên quan và sự đột biến của chúng.



Hình 2-5. Ly thượng bì bóng nước bẩm sinh

Ly thượng bì bóng nước bẩm sinh biểu hiện là (a) và (b) da dễ vỡ và trợt, bóng nước lành để lại sẹo và biến dạng, kèm những bất thường khác như giảm sản nước, dính ngón tay, ngón chân.

2.4. Sự phát triển của phần phụ da

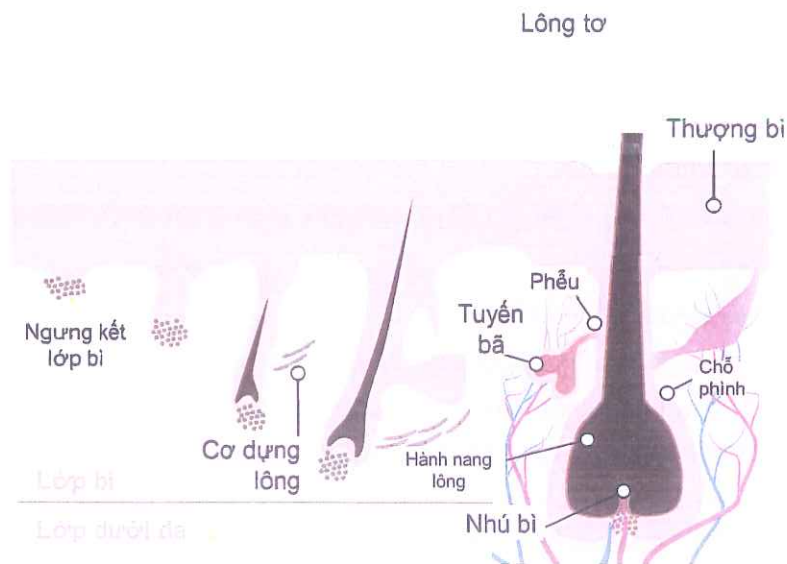
Phần phụ của da bao gồm tuyến mồ hôi, tuyến bã, lông, tóc và móng. Trong suốt thời kỳ phát triển phôi, sự tương tác giữa lớp bì và thượng bì đóng vai trò quan trọng cho sự hình thành và biệt hóa của các cấu trúc này. Mặc dù có khác biệt trong cấu trúc và chức năng của nhiều loại phần phụ da, nhưng quá trình phát triển và cơ chế điều hòa sự phát triển tương tự nhau.

2.4.1. Sự phát triển của lông, tóc

Trung bì phôi không chỉ tạo lớp bì mà còn tham gia vào sự biệt hóa của các cấu trúc phần phụ da, chẳng hạn như nang lông ở động vật có vú. Các tín hiệu ở lớp bì chịu trách nhiệm đầu tiên cho việc hướng dẫn các tế bào đáy ở lớp thượng bì bắt đầu tập trung ở các khoảng cách đều đặn trên da đầu, tạo thành đĩa nang lông (follicular placode). Từ da đầu, các đĩa nang lông được hình thành lan dần xuống bụng và chân, cuối cùng là bao phủ khắp cơ thể. Các đĩa nang lông sau đó truyền tín hiệu ngược về lớp bì để hình thành một vùng kết tụ bì (dermal condensate) lúc thai 12 – 14 tuần tuổi (Hình 2-6). Quá trình này được điều hòa bởi sự cân bằng giữa các chất kích thích và chất ức chế hình thành đĩa nang lông. Các phân tử tín hiệu họ Wnt kích thích hình thành đĩa nang lông, trong khi đó các phân tử họ BMP ức chế hình thành nang lông. Sự tác động qua lại của tín hiệu giữa các thành phần bì và thượng bì của phần phụ da góp phần cho sự phát triển và trưởng thành của nang lông.

Bên cạnh túi phình ở đáy nang lông, có hai túi phình khác được hình thành dọc theo chiều dài của nang lông đang phát triển. Túi phình trên cùng là tuyến bã sơ khai, trong khi đó túi phình giữa là nơi cơ dựng lông gắn vào. Túi phình giữa còn là nơi chứa nhiều tế bào mầm nang lông đa năng, có khả năng biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào của nang lông, cũng như có khả năng tái tạo lớp thượng bì trong các vết thương hoặc bỏng.

Trong tam cá nguyệt thứ hai, nang lông trưởng thành hơn, có bảy lớp tế bào đồng tâm (từ ngoài vào trong) gồm bao rễ ngoài; bao rễ trong gồm lớp Henle, Huxley và biểu bì vô trong; biểu bì thân tóc; vỏ và tủy. Lúc thai 19 – 21 tuần tuổi, ống lông (tóc) được hình thành hoàn toàn và tóc có thể thấy trên bề mặt lớp thượng bì của thai nhi. Chúng tiếp tục dài ra cho đến 24 – 28 tuần tuổi, đây là thời điểm hoàn tất chu kỳ phát triển đầu tiên của tóc. Hầu hết lông, tóc trở nên dày và to hơn trong những chu kỳ tăng trưởng tiếp theo, dẫn đến sự biến đổi của lông tơ thành lông tận trên da đầu và lông mày ở người trưởng thành.



Hình 2-6. Sự phát triển phôi thai của nang lông
(Bản quyền của ClwebART, ID: 747767041)

2.4.2. Sự phát triển của tuyến bã

Tuyến bã trưởng thành trong suốt quá trình biệt hóa của nang lông. Quá trình này bắt đầu lúc thai 13 – 16 tuần tuổi, thời điểm mà tuyến bã sơ khai được thấy đầu tiên. Các tế bào trong tuyến bã lúc đầu chứa glycogen, sau đó các tế bào này trở nên to hơn và tích tụ những giọt lipid. Các tế bào bên ngoài của tuyến bã bắt đầu biệt hóa và tích trữ. Sau khi

biệt hóa hoàn toàn, các tế bào này phân hủy và phóng thích các sản phẩm vào phần trên của ống lông, góp phần tạo chất gầy.

Các phân tử tín hiệu gây ra sự biệt hóa tuyến bã liên quan đến yếu tố phiên mã c-Myc cũng như yếu tố phiên mã PPAR- γ (adipogen peroxisome proliferator-activated receptor γ). Trong thời kỳ phôi thai, tuyến bã nhón phát triển mạnh và có kích thước lớn. Sau khi sinh, kích thước giảm nhanh chóng và chỉ sau tuổi dậy thì mới tăng hoạt trở lại. Sự sản xuất chất bã gia tăng trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, thời điểm mà hormon steroid của mẹ kích thích tuyến bã.

2.4.3. Sự phát triển của móng

Cấu trúc móng sơ khai bắt đầu xuất hiện ở mặt lưng của đầu ngón lúc thai 8 – 10 tuần tuổi, hơi sớm hơn so với nang lông. Dấu hiệu đầu tiên là hình thành bề mặt phẳng, hình chữ nhật của giường móng. Giường móng là cấu trúc da đầu tiên trải qua sừng hóa, vào khoảng tuần 11, sự sừng hóa bắt đầu ở phần xa và hướng về phía nếp móng gần. Một phần của ngoại bì phôi hình thành nếp móng gần, ngay sát vùng móng ban đầu. Các tế bào mầm của móng (biệt hóa thành đĩa móng) hiện diện ở mặt bụng của nếp móng gần. Vào tuần 11, mặt lưng của giường móng bắt đầu sừng hóa. Khoảng tháng thứ 4 của thai kỳ, đĩa móng phát triển từ nếp móng gần và che phủ toàn bộ giường móng vào tháng thứ 5.

Quá trình phát triển móng chân xảy ra trễ hơn vào tuần thứ 4 và tương tự với sự phát triển của móng tay.

2.4.4. Sự phát triển của tuyến mồ hôi

Tuyến mồ hôi nước bắt đầu phát triển ở bề mặt lòng bàn tay, lòng bàn chân từ các đệm trung bì phôi vào khoảng giữa thai 55 – 65 ngày tuổi. Thai khoảng 12 – 14 tuần, lớp tế bào nằm ở bề mặt ngoài của ngoại bì phôi được hình thành bên trên các đệm này. Tuyến mồ hôi nước xuất phát từ lớp tế bào này và phần tiết của tuyến được phát hiện khi thai khoảng 16 tuần. Phần ống tuyến ở lớp bì bắt đầu hình thành khoảng tuần 16, phần ống tuyến ở lớp thượng bì và lỗ mở ra da hình thành lúc thai 22 tuần.

Ngược lại, tuyến mồ hôi dầu gắn với nang lông bắt đầu hình thành chồi từ phần trên của nang lông vào tháng thứ 5. Lúc thai khoảng 7 tháng, tế bào sáng và tế bào tiết chất nhầy (mucin) đặc trưng của tuyến mồ hôi dầu trở nên rõ ràng. Tuyến mồ hôi nhón hoạt động trong thời gian ngắn ở tam cá nguyệt thứ ba và tiếp tục bất hoạt trong giai đoạn sơ sinh. Trái lại, tuyến mồ hôi nước trưởng thành và bắt đầu thực hiện chức năng ngay sau sinh.

Tương quan lâm sàng

Loạn sản ngoại bì là nhóm bệnh rối loạn di truyền đặc trưng bởi phát triển bất thường hai hay nhiều phần phụ da như lông, tóc, răng, móng, tuyến mồ hôi và tuyến

bã. Loạn sản ngoại bì có giảm tiết mồ hôi là dạng thường gặp, kèm giảm lông và thiếu răng. Bệnh lý này gây ra bởi đột biến gen dịch mã thành phần trong đường truyền tín hiệu EDA (ectodysplasin A), quan trọng cho khởi đầu hình thành tuyến mồ hôi, nang lông và răng.

Ngoài đột biến gen cần cho sự phát triển phân phụ, loạn sản ngoại bì cũng có thể gây ra bởi đột biến gen quan trọng trong quá trình phát triển thượng bì. Trong những trường hợp này, có bất thường phân phụ do phá vỡ liên kết chéo giữa thượng bì và lớp bì đang phát triển. Đột biến gen TP63, quan trọng trong hình thành thượng bì, có thể gây nhiều dạng loạn sản ngoại bì như hội chứng gồm tật dính mi, tật thiếu ngón, loạn sản ngoại bì, sút môi và hở hàm ếch.

Khiếm khuyết di truyền trong con đường tín hiệu Wnt, quan trọng cho phát triển phân phụ, sẽ có các biểu hiện như giảm lông bẩm sinh, loạn sản lớp bì, răng, móng và hội chứng Schöpf-Schulz-Passarge.

3. SỰ THAY ĐỔI CỦA DA TRONG THỜI KỲ PHÁT TRIỂN SAU SINH

Da là một cơ quan phức tạp, thực hiện nhiều chức năng quan trọng, đặc biệt là tạo hàng rào vật lý bảo vệ da khỏi các tác động của môi trường như ánh nắng mặt trời, ngăn sự xâm nhập của các tác nhân gây bệnh, điều hòa nhiệt độ cơ thể và nhận thức cảm giác. Trưởng thành về cấu trúc và chức năng da là một quá trình động học, bắt đầu tại thời điểm thụ tinh và tiếp tục phát triển trong giai đoạn sau sinh. Vì vậy, da trẻ sơ sinh khác với da người trưởng thành cả về mặt cấu trúc lẫn chức năng.

3.1. Độ dày thượng bì

Hình dạng thượng bì ở trẻ sau sinh tương tự người trưởng thành, nhưng chức năng hàng rào bảo vệ da vẫn chưa hoàn chỉnh nên dễ bị tổn thương với các kích thích từ môi trường như hóa chất, vi sinh vật. Do đó, da trẻ sơ sinh có tính thấm cao đối với thuốc thoa, có thể gây độc hệ thống, độc thần kinh, tổn thương cấu trúc cơ quan và thậm chí gây nguy hiểm tính mạng, nhất là khi sử dụng các chất tiêu sừng như lactic acid hay salicylic acid. Ngoài ra, sự hấp thu hệ thống của các chất qua da tăng ở trẻ nhỏ còn do diện tích bề mặt cơ thể lớn hơn so với trọng lượng cơ thể, kích thước tế bào sừng nhỏ hơn, lớp sừng mỏng hơn và có những vùng hay bị bít tắc như vùng tả lót. Vì vậy, các dạng viêm da đặc trưng như viêm da vùng tả lót cũng như tình trạng viêm da cơ địa dễ bùng phát, tái phát thường gặp ở trẻ nhỏ.

Ngay sau sinh, da trẻ tương đối thô ráp và khô hơn so với trẻ lớn, có thể do đáp ứng tăng mất nước qua da khi trẻ tiếp xúc với môi trường bên ngoài tử cung. Các tế bào sừng có hoạt động tăng sinh mạnh hơn, khả năng giữ ẩm kém hơn, nồng độ yếu tố dưỡng ẩm

Da liễu cơ bản

tự nhiên và sự sản xuất lipid da thấp hơn so với người lớn. Do đó, da trẻ dễ nhạy cảm với kích ứng và viêm. Tình trạng tăng mất nước qua da ở trẻ sơ sinh xảy ra trên cánh tay, lòng bàn tay và vùng bẹn nhiều hơn so với các vị trí khác. Điều này có thể do những vùng này là nơi chức năng tuyến mồ hôi được hoàn thiện trước tiên.

Liên kết giữa các tế bào trong thượng bì với vùng màng đáy vẫn còn yếu nên da trẻ dễ tổn thương, tạo mụn nước, bóng nước và mất nước qua da. Ví dụ như da trẻ mới sinh sẽ dễ bị bỏng nặng với nhiệt hơn so với trẻ lớn; trẻ nhỏ dễ mắc các bệnh nhiễm trùng da như chốc lây, chốc bóng nước.

3.2. Độ dày lớp bì và mô dưới da

Sợi collagen và sợi đàn hồi trong lớp bì ở trẻ nhỏ ít dày đặc hơn so với người lớn và không có sự chuyển tiếp rõ ràng giữa lớp bì lưới và bì nhú. Bề dày lớp mỡ dưới da cũng ít hơn so với người trưởng thành. Do đó, da trẻ nhỏ có khả năng giữ nhiệt và điều hòa nhiệt độ kém, nên dễ tăng thân nhiệt dưới kích thích của môi trường như nhiệt độ phòng, nóng, bí tắc.

3.3. Tuyến bã và tuyến mồ hôi

Tuyến bã tăng sản và nồng độ chất bã trong tuần đầu tiên sau sinh có thể cao do ảnh hưởng bởi androgen mẹ truyền qua nhau thai hay sản xuất androgen từ tuyến thượng thận trong giai đoạn phôi thai, nhưng giảm hoạt động 4–6 tuần sau sinh. Sự tăng hoạt động thoáng qua của tuyến bã trong giai đoạn đầu sau sinh dẫn đến trẻ sơ sinh hay gặp các rối loạn da như mụn trứng cá sơ sinh, viêm da tiết bã (Hình 2-7). Những bệnh lý này thường thoái lui khi trẻ lớn mà không cần điều trị. Mặt khác, hoạt động của hormon một lần nữa ảnh hưởng lên việc tăng sản xuất chất bã ở tuổi thanh thiếu niên, nên tỉ lệ bệnh mụn trứng cá cao ở tuổi dậy thì.



Hình 2-7. Viêm da tiết bã ở trẻ nhỏ

Biểu hiện thường là dát, mảng tróc vảy nhẹ, đóng mài vàng, bã nhờn, dính ở vùng đỉnh và trước trán.

Tuyến mồ hôi của trẻ sau sinh hoàn chỉnh về cấu trúc giải phẫu nhưng vẫn chưa trưởng thành hoàn toàn về mặt chức năng. Do đó, trẻ nhỏ giảm khả năng thích ứng với tác động nhiệt như chậm đáp ứng tiết mồ hôi khi nhiệt độ tăng, nên dễ bị tăng thân nhiệt.

4. KẾT LUẬN

Mặc dù vẫn còn nhiều khoảng trống kiến thức về sự hình thành và phát triển da trong phôi thai, nhiều tiến bộ khoa học đã diễn giải và phân tích quá trình rất phức tạp này một cách hệ thống. Từ đó giải thích các chức năng sinh lý cũng như các rối loạn bệnh lý một cách sáng tỏ hơn. Sau khi sinh, sự phát triển da bao gồm thay đổi về cấu trúc và chức năng da là một quá trình vừa mang đặc tính di truyền vừa thích nghi môi trường. Ở mỗi một độ tuổi có đặc tính da khác nhau, nên cần có một số lưu ý đặc biệt để chăm sóc da cho từng lứa tuổi được tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adya Keshavmurthy A., Inamadar Arun C. (2015), "Skin of the Newborn: Physiological and Pathological Changes", *PG Textbook of Pediatrics: Volume 3: Systemic Disorders and Social Pediatrics*, The Health Sciences Publisher, chapter 48.1.
2. Brownell Isaac, Loomis Cynthia A. et al. (2018), "Skin Development and Maintenance", *Dermatology*, Elsevier Saunders, chapter 2, pp. 56 – 62.
3. Luis Garza (2019), "Developmental Biology of the Skin", *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, McGraw-Hill, New York, chapter 4, pp. 50 – 60.
4. McGrath John A., Uitto Jouni (2016), "Structure and Function of the Skin", *Rooks textbook of Dermatology*, John Wiley & Sons, Wiley Blackwell, chapter 2, pp. 2.3 – 2.5.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Lóp bì có nguồn gốc từ lá phôi nào sau đây?

- a. Trung bì phôi và nội bì phôi
- b. Nội bì phôi và ngoại bì phôi
- c. Trung bì phôi và ngoại bì phôi
- d. Nội bì, trung bì và ngoại bì phôi

Da liễu cơ bản

Câu 2. Tế bào nào sau đây có nguồn gốc từ mào thần kinh?

- a. Tế bào tạo sừng
- b. Tế bào bã
- c. Tế bào Langerhans
- d. Tế bào hắc tố

Câu 3. Câu nào sau đây đúng khi nói về sự phát triển tuyến mồ hôi đầu?

- a. Chức năng hoàn chỉnh và hoạt động ngay sau khi sinh
- b. Hoạt động mạnh trong tam cá nguyệt một của thai kỳ
- c. Ngưng hoạt động sau sinh kéo dài cho đến tuổi dậy thì
- d. Kích thích lớn do androgen của mẹ truyền qua nhau

Câu 4. Kết quả mô học của thương tổn da có hình ảnh bóng nước dưới thượng bì thì thành phần nào sau đây là đích tác động của tự kháng thể gây biểu hiện này?

- a. Liên kết giữa các tế bào tạo sừng trong lớp đáy
- b. Các thành phần trong lớp bề mặt ngoại bì phôi
- c. Liên kết giữa các tế bào tạo sừng và màng đáy
- d. Các thành phần cấu tạo của vùng nối bì và thượng bì

Câu 5. Biểu hiện nào sau đây do khiếm khuyết trong quá trình phát triển lớp bì?

- a. Có hiện tượng tăng sừng dày toàn thân
- b. Trẻ sinh ra bọc trong màng trong suốt
- c. Có biểu hiện bóng nước chùng, dễ vỡ
- d. Da có độ đàn hồi kém, căng quá mức

SINH HỌC TẾ BÀO TẠO SỪNG VÀ LIÊN KẾT GIAN BÀO

BS. CKI. Nguyễn Lê Trà Mi

Mục tiêu học tập

- Trình bày được sự phân chia và biệt hóa của tế bào tạo sừng.
- Mô tả được cấu tạo lớp sừng.
- Giải thích được mối liên hệ giữa cấu tạo và chức năng bảo vệ của lớp sừng.
- Mô tả được liên kết desmosome và giải thích sự biểu hiện một số bệnh lý thường gặp.

1. MỞ ĐẦU

Thượng bì bao gồm chủ yếu là các lớp tế bào tạo sừng (keratinocyte) xếp tầng một cách trình tự và chúng liên kết với nhau tạo thành hàng rào bảo vệ chắc chắn. Sở dĩ có tên gọi tế bào tạo sừng là vì chức năng sinh tổng hợp nhiều chất sừng keratin, là các protein sợi có vai trò chính là nâng đỡ cấu trúc, ngoài ra còn có vai trò điều hòa chức năng tế bào.

2. SỰ PHÂN CHIA VÀ BIỆT HÓA CỦA TẾ BÀO TẠO SỪNG

Tế bào tạo sừng có nguồn gốc từ tế bào ngoại bì. Quá trình biệt hóa tế bào là một chuỗi sự thay đổi hình dạng và chuyển hóa tế bào phức tạp do gen điều hòa và quy định, kết quả hình thành các tế bào sừng (chết) gồm các sợi keratin, protein nền, màng bào tương được gia cố bởi protein và lớp lipid bề mặt.

Keratin là các sợi trung gian có vai trò cấu trúc chính bên trong tế bào và tạo sự đàn hồi cho tế bào tạo sừng. Keratin là dấu ấn cho sự biệt hóa tế bào tạo sừng và duy trì tính nguyên vẹn của thượng bì. Keratin liên quan đến các chức năng cơ bản khác của tế bào như sự phát triển của chu kỳ tế bào, hoạt động chuyển hóa và sự chết theo chương trình.

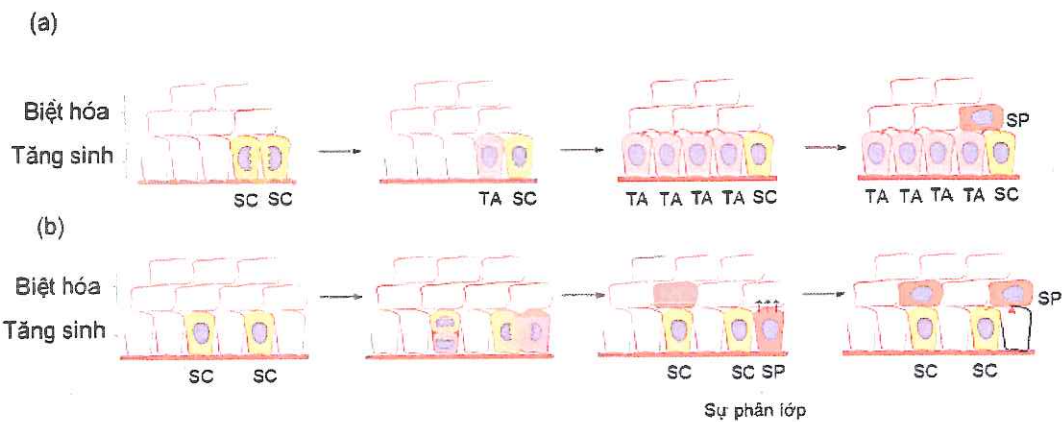
Ở người, có 54 gen tổng hợp các keratin chức năng khác nhau đã được xác định. Sự biểu hiện đồng thời các cặp keratin đặc hiệu phụ thuộc vào loại tế bào, loại mô, giai đoạn phát triển, giai đoạn biệt hóa và loại bệnh lý.

Da liễu cơ bản

2.1. Lớp đáy

Lớp đáy nằm trên màng đáy, gồm chủ yếu các tế bào tạo sừng hình trụ, nhân trực dài, thẳng hay còn gọi là tế bào đáy. Tế bào đáy thông qua các sợi keratin (K5 và K14) gắn với màng đáy tại hemidesmosome và gắn với các tế bào xung quanh qua desmosome. Lớp tế bào đáy bao gồm tế bào gốc, tế bào chuyển tiếp (transit amplifying cell), tế bào sau nguyên phân. Thông qua sự phân chia tế bào không đối xứng, các tế bào gốc sẽ tạo ra một tế bào gốc và một tế bào chuyển tiếp. Những tế bào chuyển tiếp tiếp tục trải qua vài lần phân chia trước khi bắt đầu quá trình biệt hóa. Sau đó, các tế bào chuyển tiếp tạo ra các tế bào sau nguyên phân tiếp tục bước vào quá trình biệt hóa (Hình 3-1).

Thời gian tế bào bắt đầu rời lớp đáy di chuyển lên lớp sừng ít nhất là 14 ngày. Thời gian tế bào đi qua lớp sừng và sau đó tróc ra là 14 ngày.



Hình 3-1. Quá trình phân chia của tế bào tạo sừng ở lớp đáy

SC: stem cell; TA: transit-amplifying; SP: spinous

(a) Mô hình phân chia đối xứng, gồm 3 bước liên quan đến tế bào chuyển tiếp; (b) Mô hình phân chia không đối xứng, gồm 2 bước và không liên quan đến tế bào chuyển tiếp. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

2.2. Lớp gai

Lớp gai được đặt tên theo tế bào gai do rìa tế bào giống các gai trên hình ảnh mô học. Tế bào hình đa giác với nhân tròn, nằm trên lớp đáy, xếp từ 6 – 20 hàng.

Khi tế bào biệt hóa và di chuyển lên phía trên thượng bì, nó dẹt hơn và chứa các hạt lamellar.

Tế bào gai chứa các bó sợi keratin lớn nằm xung quanh nhân và gắn vào các desmosome ở ngoại vi có vai trò tổng hợp cặp keratin K1/K10. Những sợi keratin này là đặc điểm của quá trình biệt hóa thượng bì.

Quá trình biệt hóa thông thường này sẽ bị thay thế bởi quá trình tăng sinh. Ví dụ trong trường hợp vảy nến, việc tổng hợp K1/K10 và protein bị ức chế, ngược lại tăng tổng hợp K6/K16 dẫn đến mRNA K6/K16 được dịch mã gây kích thích sự phân bào và gây bất thường quá trình biệt hóa lớp hạt và lớp sừng phía trên.

Những “gai” của tế bào gồm nhiều cầu nối liên bào (desmosome) và sự thay đổi bề mặt tế bào phụ thuộc vào can-xi thúc đẩy sự kết dính các tế bào thượng bì, chống lại các stress cơ học. Desmosomes là những cầu nối trung gian cần cho sự kết dính giữa các tế bào. Khi những cấu trúc này bị phá vỡ bởi các rối loạn về di truyền, tự kháng thể, protease của vi khuẩn sẽ gây ra bệnh lý bóng nước. Những hạt lamellar cũng được tạo ra trong lớp này. Những hạt chế tiết này sẽ phóng thích lipid vào khoang gian bào.

Những hạt lamellar chứa glycoprotein, glycolipid, phospholipid, sterol tự do, lipase, protease, acid phosphatase và glycosidase. Glycosylceramide, tiền chất của ceramide, thành phần chính trong lipid lớp sừng nằm trong các thành phần trên. Khi lên đến lớp hạt trên cùng, hạt lamellar sẽ hòa màng và giải phóng lipid vào khoảng gian bào tạo thành lớp lipid gian bào giúp da giữ nước tránh khô da.

2.3. Lớp hạt

Lớp hạt được đặt tên theo tế bào hạt do bên trong tế bào chứa chủ yếu các hạt keratohyalin ưa kiềm. Lớp này là những tế bào dẹt nằm ở trên lớp gai, gồm 3 – 4 hàng tế bào, nhân sáng.

Hạt keratohyalin bao gồm profilaggrin, sợi keratin và loricrin.

Tại lớp này, profilaggrin chuyển thành filaggrin, sau đó thoái hóa thành axit urocanic và axit pyrrolidone carboxylic. Các sợi keratin hợp lại thành những sợi lớn hơn. Loricin là protein giàu cysteine, thành phần chính tạo nên vỏ tế bào lớp sừng.

Giai đoạn cuối của quá trình biệt hóa từ tế bào hạt thành tế bào sừng chính là sự phá hủy theo chương trình của tế bào. Hầu hết nhân và các thành phần khác của tế bào đều bị phá hủy ngoại trừ sợi keratin và chất nền filaggrin.

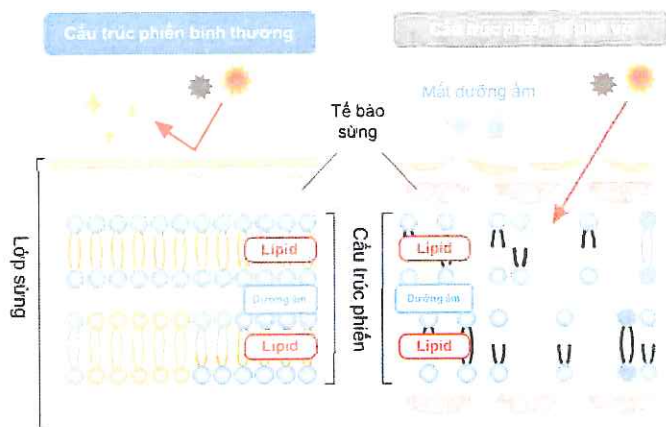
2.4. Lớp sừng

Ở lớp ngoài cùng của da, tế bào tạo sừng trở nên dẹt hoàn toàn, màng bào tương dày, nhân biến mất, trong bào tương chỉ còn keratin, được gọi là tế bào sừng.

Lớp sừng tạo nên hàng rào bảo vệ da với 2 thành phần tế bào sừng giàu protein được bao quanh bởi lớp vỏ bao protein và ngoài cùng là lớp vỏ bao lipid và lớp lipid ngoại bào giàu cholesterol, acid béo tự do và ceramide tạo nên cấu trúc “gạch-vữa” (Hình 3-2). Các tế bào sừng là những viên gạch và chất gian bào là xi măng gắn các tế bào sừng lại với nhau, thành một khối vững chắc có chức năng ngăn mất nước qua da và ngăn sự xâm nhập của chất có hại vào cơ thể từ bên ngoài. Lớp lipid với cấu trúc dạng phiến (lamellar)

Da liễu cơ bản

giúp điều hòa tính thấm, sự bong tróc vảy, hoạt động của các peptide kháng khuẩn trong lớp sừng, ngăn chặn độc tố, hấp thu hóa chất có chọn lọc. Tế bào sừng còn có chức năng tăng cường cơ học, hydrat hóa, khởi đầu cytokin trung gian gây viêm, bảo vệ tổn thương do tia cực tím.



Hình 3-2. Cấu trúc hàng rào bảo vệ da ở da bình thường và da khô

Hàng rào bảo vệ da có chức năng ngăn chặn sự mất nước và sự xâm nhập của yếu tố từ bên ngoài. Khi hàng rào bảo vệ da tổn thương, có sự gia tăng mất nước qua da và các yếu tố dị ứng, vi sinh xâm nhập gây bệnh. (Bản quyền của Yomogi1, ID: 1339059230)

2.5. Sự biểu hiện một số bệnh lý thường gặp

Bệnh viêm da cơ địa đặc trưng bởi tổn thương hàng rào bảo vệ da do bất thường biệt hóa bao gồm thay đổi keratin và protein vỏ bao lớp sừng như involucrin, loricrin và filaggrin và thành phần lipid (Hình 3-3). Tổn thương hàng rào bảo vệ da dẫn đến sự xâm nhập các dị nguyên trong không khí vào da kích hoạt phản ứng miễn dịch gây viêm. Đột biến filaggrin được xem là yếu tố di truyền mạnh nhất trong bệnh này. Filaggrin thủy phân có tác dụng giữ ẩm nội sinh, do đó đột biến filaggrin sẽ làm giảm khả năng giữ ẩm tự nhiên dẫn đến khô da. Đây là cơ chế điển hình trong viêm da cơ địa. Ngoài ra, việc giảm đi nồng độ lipid (ceramide) và giảm hoạt động sphingomyelinase cũng làm tăng mất nước qua da.



Hình 3-3. Viêm da cơ địa

Vảy nến là bệnh hệ thống mạn tính, có biểu hiện là hồng ban tróc vảy do tăng sinh (Hình 3-4) và biệt hóa bất thường tế bào tạo sừng dẫn tới tăng sừng và á sừng (tế bào sừng còn nhân). Tổn thương di truyền trong vảy nến liên quan đến biệt hóa thượng bì được ghi nhận là phức hợp 1q21 và K17.



Hình 3-4. Bệnh vảy nến

3. LIÊN KẾT GIAN BÀO

3.1. Các liên kết gian bào trong thượng bì

Những cấu trúc liên kết trong thượng bì bao gồm cầu nối liên bào, bán cầu nối liên bào (hemidesmosome). Những liên kết này giúp các tế bào liên kết với nhau và liên kết với màng đáy một cách vững chắc, cung cấp cho da khả năng bảo vệ chống lại ảnh hưởng cơ học, vật lý hoặc sinh học.

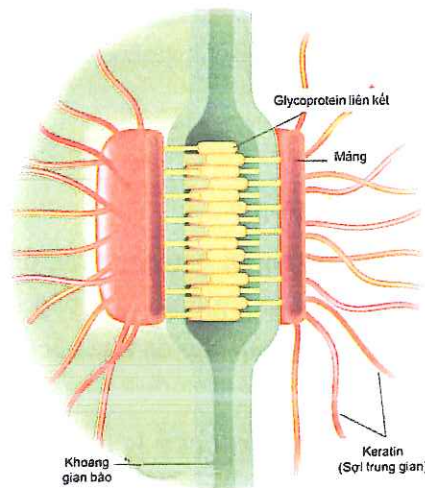
Cầu nối liên bào chịu trách nhiệm chính cho liên kết trong thượng bì. Thành phần chính gồm protein họ cadherins (desmogleins, desmocollins), họ plakins (desmoplakin, envoplakin, periplakin), họ armadillo (plakoglobin, plakophilins). Bán cầu nối liên bào (hemidesmosome) gồm đồng dạng plaklin, integrins và protein collagen xuyên màng, một

Da liễu cơ bản

nửa giống cầu nối liên bào. Bán cầu nối liên bào là thành phần quan trọng trong thượng bì, đó là một cấu trúc của khung tế bào đáy để nối lớp đáy với màng đáy.

Desmosome là cấu trúc bề mặt tế bào và phụ thuộc can-xi do bó sợi keratin từ trong tế bào chạy ra liên kết với phần xuyên màng và gắn vào tế bào tạo sừng kế bên (Hình 3-5). Protein desmoglein có 4 loại, desmoglein 1, 2, 3, 4. Desmoglein 1 có vai trò trong bệnh học của rối loạn nhiễm trùng trong chốc bóng nước và hội chứng tróc da do tụ cầu, bệnh vảy cá di truyền liên hệ với hội chứng Netherton. Tìm thấy tự kháng thể của desmoglein 1 trong bệnh pemphigus lá, pemphigus thông thường ở niêm mạc và pemphigus cận tân sinh. Đột biến nhiễm sắc thể trội gây đơn bội của desmoglein 1 dẫn đến dày sừng lòng bàn tay, chân. Desmoglein 2 có vai trò trong bệnh lý tim mạch ở người do di truyền nhiễm sắc thể trội bệnh cơ tim thất phải sinh rối loạn nhịp. Sự thiếu hụt của desmoglein 2 không cần thiết cho liên kết thượng bì. Desmoglein 3 gặp trong bệnh học tự kháng thể của pemphigus thông thường ở niêm mạc và da, pemphigus cận tân sinh. Desmoglein 4 gặp trong đột biến di truyền nhiễm sắc thể lặn của ít lông, tóc và bệnh tóc kết hạt.

Cấu trúc và chức năng của những protein liên kết chia ra làm 3 nhóm chính là cadherins, armadillo và plakins. Ngoài ra, còn một số protein khác như perp, ninein, kazrin và corneodesmosin. Cadherin là protein xuyên màng, có đầu tận amino ngoài tế bào tương tác để tạo thành liên kết xuyên bề mặt giữa các tế bào. Từ màng sinh chất tế bào mỏng dày 10 – 20 nm bên ngoài gồm đuôi tương bào cadherin, plakoglobin, vùng đầu tận amino của desmoplakin và plakophilin, màng dày 40 – 50 nm ở trong gồm đầu tận carboxyl của desmoplakin với sợi keratin trung gian.



Hình 3-5. Cấu tạo cầu nối liên bào desmosome

Cầu nối desmosome liên kết các tế bào tạo sừng trong lớp thượng bì. (Bản quyền của Sakurra, ID: 1082756237)

3.2. Sự biến hiện một số bệnh lý thường gặp

Khi liên kết desmosome và hemidesmosome bị đứt gãy sẽ gây ra một số bệnh lý.

Bệnh bóng nước tự miễn pemphigus thông thường (Hình 3-6) và pemphigus lá (Hình 3-7) gây ra do các tự kháng thể tấn công vào các protein desmoglein trong liên kết desmosome. Mất liên kết desmosome gây ra hiện tượng tiêu gai (các tế bào tạo sừng tách nhau ra) hình thành bóng nước trong thượng bì. Pemphigus thông thường tổn thương niêm mạc do tự kháng thể tấn công vào desmoglein 3 gây tổn thương ở lớp đáy và cận đáy, gây bóng nước trong niêm mạc. Pemphigus thông thường tổn thương da niêm do tự kháng thể tấn công vào desmoglein 1 và 3 gây bóng nước ở da và niêm mạc.

Trong khi đó ở pemphigus lá, tự kháng thể tấn công vào desmoglein 1 gây bóng nước trong lớp hạt nông phía trên nên chỉ biểu hiện bóng nước trong da, không tổn thương ở niêm mạc. Một bệnh lý khác cũng có cơ chế tương tự tác động vào desmoglein 1 là hội chứng tróc da do tụ cầu và chốc bóng nước (hội chứng 4S), trong đó men protease của vi khuẩn ức chế hoạt động desmoglein 1 gây bóng nước nông tương tự như pemphigus lá.



Hình 3-6. Bệnh pemphigus thông thường



Hình 3-7. Bệnh pemphigus lá

(Hình được cung cấp bởi BS. N. T. H. Chuyên)

Da liễu cơ bản

Hemidesmosome có rất nhiều bệnh da liên quan bộ phận này đặc biệt là nhóm bệnh da bóng nước tự miễn dưới thượng bì như bóng nước dạng pemphigus, viêm da dạng herpes.

4. KẾT LUẬN

Kiến thức về sinh học của tế bào tạo sừng, cầu nối liên bào và cấu trúc hàng rào bảo vệ da giúp mang đến sự hiểu biết về sinh bệnh học của nhiều bệnh lý liên quan thượng bì, từ đó giải thích các biểu hiện trên lâm sàng, mô học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arin Meral J. (2018), “Biology of Keratinocytes”, *Dermatology*, pp.876 – 883.
2. Chu David H. (2012), “Development and structure of skin”, *Fitzpatrick’s Dermatology In General Medicine*, pp.59 – 74.
3. Ehrhardt Proksh (2012), “Skin as an organ of protection”, *Fitzpatrick’s Dermatology In General Medicine*, pp.486 – 498.
4. Payne Aimee S. (2012), “Pemphigus”, *Fitzpatrick’s Dermatology In General Medicine*, pp.586 – 599.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Tế bào tạo sừng không còn nhân trong lớp nào?

- a. Lớp đáy
- b. Lớp gai
- c. Lớp sừng
- d. Lớp hạt

Câu 2. Thành phần nào sau đây có trong hàng rào bảo vệ da?

- a. Collagen và elastin
- b. Tế bào hắc tố
- c. Tế bào Langerhans
- d. Yếu tố ẩm tự nhiên

Câu 3. Câu nào đúng về sự phân chia của tế bào tạo sừng?

- a. Tế bào tạo sừng chỉ phân chia ở lớp gai
- b. Tế bào gốc biểu bì phân chia và biệt hóa trong lớp đáy

- c. Tế bào tạo sừng di chuyển từ lớp đáy lên lớp sừng là 14 ngày.
- d. Tế bào sừng sau 38 ngày sẽ bị bong ra.

Câu 4. Khi bóng nước xuất hiện ở cả da và niêm mạc trong bệnh pemphigus thông thường, cơ thể xuất hiện tự kháng thể chống lại desmoglein nào sau đây?

- a. Desmoglein 1 và desmoglein 4
- b. Desmoglein 3 và desmoglein 1
- c. Desmoglein 1 và không có desmoglein 3
- d. Desmoglein 3 và không có desmoglein 4

Câu 5. Trong hội chứng bong vảy da do tụ cầu (hội chứng 4S) với sự xuất hiện bóng nước ở da, mà không tổn thương niêm mạc, cơ thể xuất hiện tự kháng thể chống lại desmoglein nào sau đây?

- a. Desmoglein 1 và desmoglein 4
- b. Desmoglein 3 và desmoglein 1
- c. Desmoglein 1 và không có desmoglein 3
- d. Desmoglein 3 và không có desmoglein 1

SINH HỌC CỦA TẾ BÀO HẮC TỔ

TS.BS. Lê Thái Vân Thanh

Mục tiêu học tập

- Trình bày được sinh học và chức năng của tế bào hắc tố.
- Trình bày được quá trình tạo hắc tố và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình này.
- Trình bày được một số rối loạn da liên quan đến tế bào hắc tố.

1. MỞ ĐẦU

Để hiểu rõ hơn về sinh bệnh học của các rối loạn sắc tố da cũng như tiến trình sản xuất sắc tố sinh lý bình thường, kiến thức về cấu trúc và chức năng tế bào sắc tố là rất cần thiết. Bất kỳ biểu hiện tăng hoặc giảm sắc tố nào trên da hoặc niêm mạc đều do rối loạn tại một hoặc vài khâu của tiến trình này. Sự rối loạn đó bị tác động bởi các yếu tố di truyền, miễn dịch, môi trường... Như vậy sinh học của sắc tố da sẽ là nền tảng giúp chúng ta quản lý các rối loạn sắc tố da một cách hiệu quả.

2. NGUỒN GỐC VÀ SỰ HÌNH THÀNH TẾ BÀO HẮC TỔ

Tế bào hắc tố là tế bào có tua bắt nguồn từ mào thần kinh, có khả năng tạo ra hắc tố cho da cũng như các phần phụ của da. Trong suốt quá trình tạo phôi thai, tế bào hắc tố nguyên thủy di chuyển qua trung mô để tới thượng bì và nang tóc. Tế bào hắc tố nguyên thủy được hình thành từ tuần thứ 8 của thai kỳ. Ngay sau khi ống thần kinh đóng lại, các tế bào hắc tố phát triển thành tế bào hoàn chỉnh và di chuyển đến nhiều nơi khác nhau trong cơ thể như mắt (biểu mô hắc tố võng mạc, mống mắt, màng mạch), tai (dải mạch trong ốc tai), hệ thần kinh trung ương (màng mềm), chất nền của tóc, niêm mạc, da. Ở tai trong, tế bào hắc tố đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển nghe. Sự di chuyển bất thường của những tế bào hắc tố ở tai trong, mống mắt và da gây ra những biểu hiện diếc bẩm sinh, loạn sắc tố mống mắt và mảng bạch biến. Hiện tượng này gặp ở những bệnh nhân mắc hội chứng Waardenburg. Ở vùng nang tóc và thân tóc, các tế bào tạo hắc tố dễ dàng được nhận thấy trong chất nền sợi tóc có màu. Trong khi đó, tế bào hắc tố ở lớp vỏ ngoài chân tóc thường không màu và khó nhận biết.

3. CHỨC NĂNG CỦA TẾ BÀO HẮC TỐ

Trong bào tương của tế bào hắc tố có một loại bào quan gọi là túi hắc tố (melanosome). Đây là nơi tổng hợp và chuyên chở một loại polyme có màu được gọi là hắc tố (melanin).

Tế bào hắc tố hiện diện nhiều nhất ở da và nang tóc. Ở người, tế bào hắc tố được tìm thấy chủ yếu ở lớp đáy thượng bì, có khoảng một tế bào hắc tố xen kẽ với 5 – 6 tế bào đáy. Chức năng của tế bào hắc tố là tổng hợp hắc tố, chứa trong túi hắc tố. Bào quan này có vỏ ngoài tương tự như màng tế bào, được vận chuyển đến các đuôi gai, hòa màng vào các tế bào tạo sừng (keratinocyte) xung quanh, giúp bảo vệ tế bào khỏi bức xạ mặt trời. Một tế bào hắc tố chịu trách nhiệm sản xuất và vận chuyển túi hắc tố đến 30 – 40 tế bào tạo sừng, tạo thành một đơn vị hắc tố thượng bì. Khi một lớp tế bào sừng bị bong ra, các túi hắc tố cần được tổng hợp tại các tế bào hắc tố và chuyên chở đến các tế bào tạo sừng mới để duy trì sắc tố của da. Tín hiệu từ tế bào tạo sừng sẽ điều hòa sự sống, quá trình chuyên chở, sự tổng hợp và sự biểu hiện các thụ thể bề mặt của tế bào hắc tố. Hầu hết các tín hiệu này đều bắt nguồn từ bức xạ mặt trời. Mật độ tế bào hắc tố thay đổi từ 550 – 1.500/mm² da, mật độ cao nhất ở da mặt và vùng sinh dục. Mật độ này giống nhau ở các chủng tộc, vì vậy màu sắc da không phụ thuộc vào số lượng tế bào hắc tố. Tế bào tạo sừng và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF2) điều chỉnh số lượng tế bào hắc tố trong thượng bì. Số lượng tế bào hắc tố giảm cùng với tuổi. Tại những vùng không tiếp xúc với ánh sáng, chúng giảm khoảng 6% đến 8% mỗi 10 năm.

Tại lông hoặc tóc, tế bào hắc tố nằm ở hành lông/ tóc trong suốt giai đoạn anagen. Tế bào này tăng sinh, di chuyển và trưởng thành từ đầu đến giữa giai đoạn anagen. Sự tổng hợp và chuyên chở hắc tố cũng diễn ra trong giai đoạn này. Cuối giai đoạn catagen thì tế bào hắc tố chết theo chương trình. Lượng hắc tố được chuyên chở đến các tế bào tạo sừng ở thân tóc và tỉ lệ các loại hắc tố sẽ quyết định màu tóc. Ở tóc, hắc tố dường như không có tác dụng bảo vệ vì tia UV không đến được nang tóc.

4. TÚI HẮC TỐ (MELANOSOME)

Túi hắc tố là một bào quan gắn màng, chứa các protein và enzyme tương tự như lysosome. Túi hắc tố ngăn không cho các tiền chất của hắc tố (phenol, quinone) làm oxy hóa lớp màng lipid của tế bào.

Tùy vào loại melanin tổng hợp bên trong mà túi hắc tố được chia làm 2 loại, gồm eumelanosome và pheomelanosome. Eumelanosome lớn hơn, hình bầu dục, chứa nhiều glycoprotein sợi cần thiết cho quá trình tổng hợp eumelanin. Pheomelanosome nhỏ hơn,

Da liễu cơ bản

hình cầu. Túi hắc tố trải qua 4 giai đoạn phát triển. Sự tổng hợp hắc tố diễn ra ở giai đoạn II, tạo pheomelanosome và giai đoạn III, tạo eumelanosome.

Sự khác nhau về màu sắc da giữa những chủng tộc được quyết định bởi hoạt động của tế bào hắc tố. Hoạt động của tế bào hắc tố được biểu hiện qua số lượng và kích thước của túi hắc tố được melanin hóa mà tế bào hắc tố sản xuất cũng như hiệu quả trong việc vận chuyển những túi hắc tố này đến tế bào tạo sừng (Bảng 4-1).

Bảng 4-1. Tương ứng màu sắc da với các giai đoạn của túi hắc tố

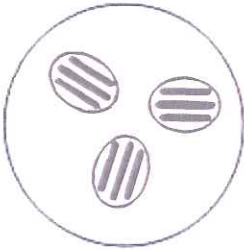
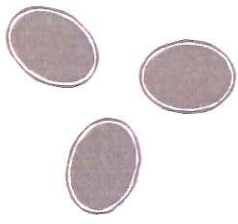
Sắc tố da	Giai đoạn chính của túi hắc tố	
	Tế bào hắc tố	Tế bào tạo sừng
Sáng màu	II, III	Thỉnh thoảng III
Trung bình	II, III, IV	III, IV
Tối màu	IV > III	IV

Một yếu tố khác quyết định màu da là tỉ lệ thoái hóa của túi hắc tố khi chúng được chuyển đến tế bào tạo sừng xung quanh. Tỉ lệ này liên hệ một phần với kích thước của túi hắc tố ở mỗi người (Bảng 4-2). Túi hắc tố nhỏ hơn ở người da sáng màu tập trung thành nhóm khoảng 2 – 10 túi hắc tố ở tế bào tạo sừng và bị thoái hóa ở giữa lớp gai. Ở người da sẫm màu, túi hắc tố lớn hơn và rải rác riêng lẻ trong tế bào tạo sừng, chúng thoái hóa chậm hơn và những hạt hắc tố này có thể vẫn tìm thấy được trong lớp sừng.

5. HẮC TỐ (MELANIN)

Hắc tố là một nhóm phân tử polyme phức tạp được tạo thành từ tyrosin do các tế bào hắc tố, tạo sắc tố cho da, tóc và móng mắt. Có 2 loại hắc tố được tổng hợp trong túi hắc tố là eumelanin và pheomelanin. Eumelanin là hợp chất cao phân tử có tính kiềm, màu nâu, không tan. Eumelanin có thể bị oxy hóa khi có các ion kim loại và tạo thành hắc tố sáng màu hơn. Eumelanin hấp thụ và phân tán tia cực tím, giảm mức độ xâm nhập và tác hại của ánh nắng vào da. Do đó giúp bảo vệ da khỏi lão hóa và sinh ung do tác động của ánh sáng mặt trời. Pheomelanin là hắc tố có tính kiềm, vàng nhạt, phân bố nhiều ở môi, quầng vú, các tuyến của dương vật và âm đạo. Pheomelanin có thể bị oxy hóa và tạo ra các gốc tự do dưới tác động của tia cực tím (UVR), gây hại cho DNA của tế bào da. Điều này giải thích lý do vì sao người da sáng màu (nhiều pheomelanin) dễ bị bỏng nắng và có nguy cơ cao bị tổn thương DNA tế bào da do UVR, bao gồm cả u tân sinh (neoplasm).

Bảng 4-2. Túi hắc tố ở người da sáng màu và sậm màu

	Da sáng màu	Da sậm màu
Sự hắc tố hóa	Giai đoạn II, III	Giai đoạn IV
Kích thước (đường kính)	0,3–0,5 microns	0,5–0,8 microns
Số lượng trong mỗi tế bào	< 20	> 200
Phân bố của túi hắc tố trong lysosome của tế bào tạo sừng	Thành nhóm (2 – 10) 	Riêng lẻ 
Thoái hóa	Nhanh	Chậm

Được phát triển vào năm 1975, hệ thống phân loại da Fitzpatrick đã phân loại da thành 6 type dựa vào màu sắc da và đặc điểm phản ứng với ánh nắng của da (Bảng 4-3).

Bảng 4-3. Phân loại da theo Fitzpatrick (1975)

Type da	Màu sắc da	Đặc điểm
I	Da trắng, tóc đỏ hay vàng, mắt xanh nước biển, có tàn nhang	Luôn luôn bỏng nắng, không bao giờ rám nắng
II	Da trắng, tóc đỏ hay nâu, mắt màu xanh nước biển, xanh nâu hay xanh lá cây	Thường bỏng nắng, khó rám nắng
III	Da màu kem, tóc màu, mắt vàng (hay gặp)	Thỉnh thoảng bỏng nắng, đôi khi rám nắng
IV	Da nâu hay gặp người Châu Âu hay người ở vùng Địa Trung Hải	Hiếm khi bỏng nắng, dễ rám nắng
V	Da nâu-sậm hay gặp ở người Trung Đông	Rất hiếm khi bỏng nắng, rất dễ rám nắng
VI	Da đen	Không bao giờ bỏng nắng, rất dễ rám nắng

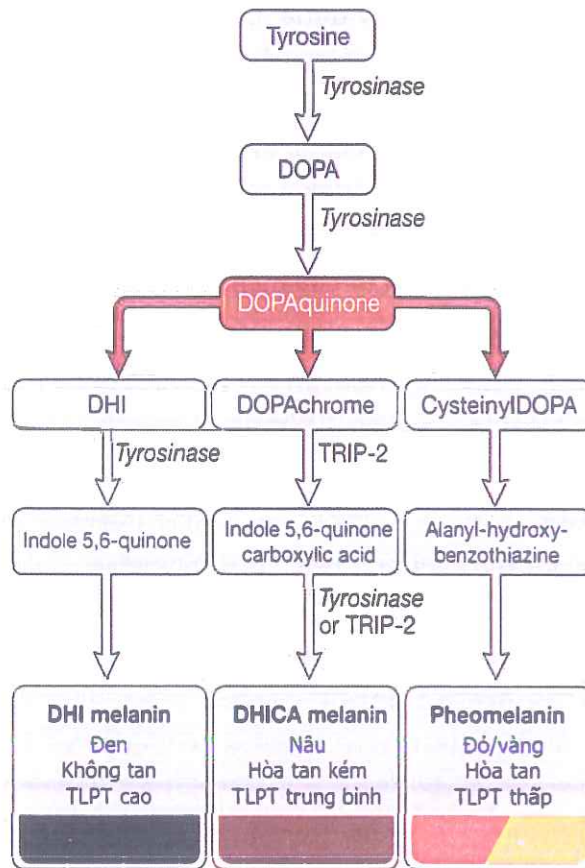
6. QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP HẮC TỐ

Hắc tố được tổng hợp, lắng đọng và vận chuyển trong túi hắc tố trong bào tương của tế bào hắc tố. Quá trình tạo hắc tố là tổng hợp và phân bố hắc tố trong thượng bì, gồm nhiều giai đoạn: dịch mã protein cần thiết cho tạo hắc tố; sinh tổng hợp; vận chuyển protein tạo hắc tố vào trong túi hắc tố; vận chuyển túi hắc tố đến đầu của tua gai tế bào hắc tố và chuyển đến các tế bào tạo sừng. Một trong những giai đoạn trên bị phá vỡ sẽ dẫn đến giảm hắc tố.

6.1. Các phản ứng sinh hóa tạo hắc tố diễn ra trong túi hắc tố

Tyrosinase (TYR) là men chính xúc tác cho bước chuyển đổi đầu tiên trong con đường sinh tổng hợp hắc tố. Đầu tiên, TYR xúc tác phản ứng oxy hóa acid amin tyrosine thành 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), sau đó chất này nhanh chóng bị oxy hóa với sự hiện diện của tyrosinase thành dopaquinone. Sau khi tạo dopaquinone, con đường tổng hợp hắc tố chia thành 2 hướng là tổng hợp của eumelanin nâu-đen hay pheomelanin đỏ-vàng (Sơ đồ 4-1).

Khi có sự hiện diện của thiol (cysteine, glutathione hay thioredoxin), quinone trong dopaquinone sẽ phản ứng với thiol tạo cysteinylDOPA, sau đó được oxy hóa và polymer hóa tạo thành pheomelanin vàng đỏ. Khi không có thiol, dopaquinone sẽ chuyển thành dopachrome. Trp2 (dopachrome tautomerase) xúc tác phản ứng chuyển dopachrome thành dạng trung gian ổn định hơn gọi là 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA). Tiếp theo, Trp1 hay tyrosinase xúc tác chuyển DHICA thành indolequinone 5,6-quinone-2-carboxylic acid, cuối cùng sẽ trở thành eumelanin nâu. Bên cạnh đó, dopachrome cũng có thể bị khử làm mất carboxylic acid dẫn đến tạo 5,6-dihydroxy indole (DHI). Tyrosinase xúc tác cho phản ứng chuyển DHI thành indole-5,6-quinone, sau đó chất này sẽ được oxy hóa và polymer hóa để tạo eumelanin đen (Sơ đồ 4-1).



Sơ đồ 4-1. Sinh tổng hợp hắc tố

3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA); 5,6-dihydroxy indole (DHI); tyrosinase-related protein-2 (TRIP-2); trọng lượng phân tử (TLPT). (Nguồn: "Fitzpatrick, et al (2012), Dermatology in general medicine")

Hắc tố lắng đọng trong túi hắc tố sau khi được tạo thành. Bào quan này sẽ di chuyển bằng vi ống vào đỉnh tua gai để vận chuyển hắc tố đến các tế bào tạo sừng lân cận trong thượng bì hay trong chất nền lông, tóc ở giai đoạn anagen. Hai loại protein điều hòa quá trình này gồm kinesin và dynein, hoạt động như những cấu trúc cầu nối giúp gắn túi hắc tố vào vi ống. Tiếp theo, túi hắc tố sẽ hòa màng với màng bào tương của tế bào hắc tố và giải phóng hắc tố vào trong khoảng gian bào. Các tế bào tạo sừng lân cận sẽ thực bào những hắc tố này. Quá trình vận chuyển hắc tố từ tế bào hắc tố sang tế bào tạo sừng là yếu tố chính góp phần tạo nên màu sắc da.

6.2. Điều hòa quá trình tạo hắc tố

Acid amin tyrosin là nguyên liệu cho khởi đầu quá trình sản xuất hắc tố. Tyrosinase là men điều hòa chính giúp kiểm soát những phản ứng sinh hóa khởi đầu trong con

Da liễu cơ bản

đường sinh tổng hợp hắc tố. Men này được dịch mã bởi gen OCA gồm OCA1A và OCA1B. Đột biến gen OCA1A dẫn đến mất hoàn toàn hoạt động của men, do đó không thể tìm thấy hắc tố trong da, lông, tóc và mắt. Tuy nhiên, đột biến gen OCA1B chỉ dẫn đến giảm hoạt động men, pheomelanin vẫn được sản xuất, đặc biệt trong lông, tóc ở người lớn tuổi vì việc tạo pheomelanin cần hoạt động của men tyrosinase ít hơn trong việc tạo eumelanin. Ngoài ra, tyrosinase còn là men cần nguyên tố đồng và có 2 vùng gắn đồng trong cấu trúc phân tử của men. Trong một số hiếm trường hợp thiếu đồng dẫn đến giảm sắc tố da lan tỏa.

Bên cạnh đó còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến hoạt động của những protein chính trong tạo hắc tố gồm α -MSH, bFGF (basic fibroblast growth factor), endothelin-1 ligand và tia UV.

MSH có 3 dạng gồm α , β và γ , cùng với ACTH (adrenocorticotrophic hormone), β -endorphin là các sản phẩm của gen POMC (proopiomelanocortin). MSH và ACTH là những chất kích thích tạo hắc tố mạnh. Ở người, α -MSH là dạng hoạt động chính của MSH. MSH ngoài liên hệ với sắc tố, còn có đặc tính sinh học là ức chế viêm và điều hòa trọng lượng cơ thể. Do đó, đột biến POMC có thể gây béo phì nặng khởi phát sớm, suy thượng thận và tóc đỏ. Melanocortin có 5 loại thụ thể chính (MCR1-5), trong đó MCR1 biểu hiện trên nhiều tế bào trên da nhưng mật độ cao nhất trên tế bào hắc tố. Khi MSH gắn vào MCR1 thì phức hợp này sẽ tương tác với protein G. Sau đó, tiểu đơn vị GTP-G α hoạt hóa adenylate cyclase, dẫn đến tăng sản xuất cAMP (cyclic adenosine monophosphate) trong tế bào hắc tố. Hiện tượng này làm tăng hoạt động của men tyrosinase và sản xuất eumelanin. Nếu MCR1 bị rối loạn chức năng, sẽ gây thất bại trong quá trình khởi phát tăng nồng độ cAMP nội bào, dẫn đến tạo pheomelanin chiếm ưu thế. Ngoài tác động trên protein tạo hắc tố và tổng hợp eumelanin, α -MSH cũng được báo cáo giúp tăng sửa chữa tổn thương DNA trong tế bào hắc tố do tia UV và giảm nồng độ hydrogen peroxide trong tế bào.

Yếu tố tăng trưởng bFGF cũng có thể gây tăng hàm lượng sắc tố trong tế bào hắc tố. bFGF kích thích tăng trưởng nguyên bào sợi, là một trong những protein kích thích quá trình nguyên phân của tế bào hắc tố. Yếu tố bFGF được sản xuất bởi tế bào tạo sừng, chất này gắn vào thụ thể xuyên màng tyrosine kinase dẫn đến kích hoạt quá trình nguyên phân. Yếu tố bFGF tương tự những cytokin khác từ tế bào tạo sừng được tăng điều hòa khi bị chiếu tia UV.

Peptide Endothelin-1 (ET-1) được sản xuất bởi tế bào tạo sừng, làm tăng sinh tế bào hắc tố, thúc đẩy tạo tua gai và tăng hoạt động tyrosinase. Ngoài ra, ET-1 cũng có tác dụng hiệp đồng với các yếu tố tăng trưởng hoặc các cytokine khác như giúp tăng điều hòa nồng độ và ái lực MCR1 với α -MSH. Tương tự α -MSH, ET-1 có hiệu quả bảo vệ da khỏi ánh

sáng mặt trời, tăng sửa chữa thymine dimer, giảm nồng độ hydrogen peroxide do tia UV tạo ra và ngăn quá trình chết theo chương trình.

Bên cạnh các yếu tố kích thích tạo hắc tố, BMP-4 và sphingolipids là một số các chất làm giảm tạo hắc tố. Sphingolipids là một nhóm lipid, hoạt động như những chất dẫn truyền tín hiệu. BMP-4 là một chất ức chế tạo hắc tố khác, làm giảm điều hòa biểu hiện tyrosinase trong tế bào hắc tố. Thử nghiệm cho thấy chiếu tia UV liều sinh lý gây kích thích tạo hắc tố mạnh đồng thời làm giảm biểu hiện thụ thể BMP trên tế bào hắc tố.

7. YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỔNG HỢP HẮC TỐ

Quá trình tổng hợp sắc tố bị ảnh hưởng trực tiếp bởi ánh sáng mặt trời. Nhiều yếu tố nội sinh và ngoại sinh khác cũng tác động gián tiếp đến quá trình này qua tạo các chất trung gian như yếu tố tăng trưởng, cytokine, các nội tiết tố. Các chất trung gian này gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào hắc tố, gây kích hoạt dòng thác tín hiệu, từ đó tác động lên quá trình tạo sắc tố.

7.1. Tác động của yếu tố ngoại sinh lên tế bào hắc tố

Tác động của tia cực tím

Khi tiếp xúc với tia cực tím, kích thước của tế bào hắc tố lớn lên đồng thời men tyrosinase tăng hoạt động. Số lượng túi hắc tố giai đoạn IV chuyển đến tế bào tạo sừng cũng như số lượng tế bào hắc tố hoạt động cũng gia tăng khi da tiếp xúc nhiều lần với tia UV. Những vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời mạn tính có mật độ tế bào hắc tố cao gấp hai lần những vùng không phơi bày ra ánh nắng.

Hiện tượng tăng hắc tố tạm thời sẽ xảy ra và mất dần đi sau 20 – 30 phút sau khi tiếp xúc ánh nắng. Điều này có thể do sự oxy hóa các melanin có sẵn và hiện tượng này không giúp bảo vệ da đối với ánh nắng. Hiện tượng rám nắng trẻ, thường thấy rõ rệt sau 24 – 72 giờ tiếp xúc với tia UVB và UVA, là do tăng tổng hợp hắc tố thông qua tăng hoạt động men tyrosinase.

Tia UV kích hoạt một vài phản ứng sinh học thông qua tương tác với các thụ thể màu hấp thu photon. Phản ứng quang hóa tác động đến sự tăng sinh, sống sót và biệt hóa của tế bào hắc tố. Tia UVA xuyên sâu đến lớp bì sâu, tạo ra các gốc tự do gây tổn thương tế bào. Tia UVB tác động trực tiếp trên DNA gây tổn thương DNA của tế bào. Tia cực tím còn có thể làm tăng số lượng hoặc tăng hoạt động của thụ thể melanocortin-1 trên tế bào hắc tố, hoạt hóa protein kinase C và con đường cGMP, kích thích tế bào tạo sừng tăng sản xuất cytokine và các yếu tố tăng trưởng.

Da liễu cơ bản

Tác động của các yếu tố ngoại sinh khác

Một số thuốc và hóa chất ảnh hưởng đến quá trình tạo sắc tố, làm tăng sắc tố như kháng sinh (tetracycline), lợi tiểu, NSAIDs, các thuốc ngừa thai. Chloroquine có cấu trúc giống với melanin hay levodopa, có chứa DOPA, sẽ chuyển dạng thành hắc tố bên trong các túi hắc tố. Một số kim loại nặng như arsenic, bismuth, vàng..., gắn vào và bất hoạt các hợp chất sulfhydryl. Đây là hợp chất đóng vai trò ức chế hoạt động men tyrosinase nên sẽ gây tăng tổng hợp melanin. Một số chất trong hóa trị như 5-FU, bleomycin cũng làm tăng sắc tố, song cơ chế chưa rõ.

7.2. Tác động của yếu tố nội sinh lên tế bào hắc tố

Tác động của yếu tố nội tiết

Nồng độ cao estrogen trong thai kì gây nên hiện tượng tăng sắc tố ở mặt, núm vú, bụng dưới và bộ phận sinh dục. Điều này là do các tế bào hắc tố tăng biểu hiện thụ thể với estrogen và nồng độ estradiol cao làm kích thích các men trong quá trình tạo hắc tố.

Bệnh Addison đặc trưng với hiện tượng tăng sắc tố màu nâu lan tỏa do tăng tạo melanin. Nguyên nhân là do sự tăng nồng độ ACTH, β -lipotrophin, α -MSH, β -MSH và γ -MSH. Tương tự, trong hội chứng Cushing với sự tăng nồng độ ACTH, hoạt động tạo melanin tăng do thụ thể melanocortin-1 có ái lực cao với ACTH và α -MSH.

Tăng sắc tố sau viêm

Hiện tượng viêm gây ra sự tăng sắc tố thông qua các chất trung gian viêm như leucotrien (LTC₄, LTD₄), prostaglandin (PGE₂), thromboxane. Các chất này gắn vào các thụ thể trên tế bào hắc tố, hoạt hóa chuỗi tín hiệu làm tăng hoạt động của tyrosinase và tăng vận chuyển hắc tố trong các đuôi gai.

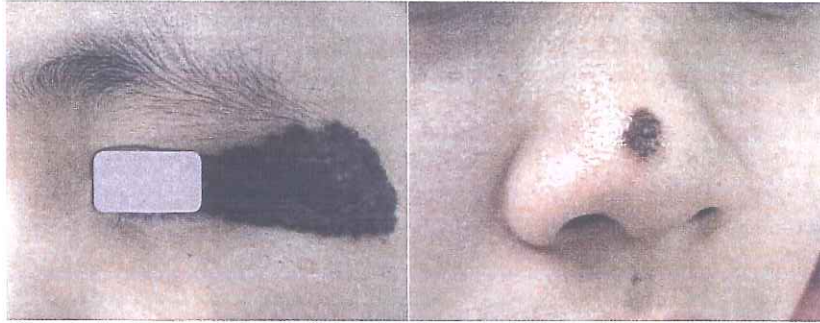
Tác động của dinh dưỡng và chuyển hóa

Các quá trình chuyển hóa và các chất dinh dưỡng cũng ảnh hưởng lên sự tạo hắc tố. Bệnh nhân thiếu vitamin B12 thường có những đốm nâu trên bàn tay và bàn chân. Cơ chế của hiện tượng này có thể do sự thiếu hụt vitamin B12 gây giảm nồng độ glutathione trong tế bào, dẫn đến sự tăng hoạt động tyrosinase. Bất thường sắc tố da trên các bệnh nhân suy thận cũng bắt nguồn từ rối loạn chuyển hóa. Tăng sắc tố ở mặt, lòng bàn tay, lòng bàn chân trên những bệnh nhân này là do tích tụ β -MSH khi thận giảm khả năng đào thải.

8. NHỮNG BỆNH LÝ DA LIÊN QUAN ĐẾN SINH HỌC TẾ BÀO HẮC TỐ

Bất thường liên quan đến tế bào hắc tố gây ra các rối loạn sắc tố da. Rối loạn sắc tố da có thể chia ra làm 3 loại, tăng sắc tố, giảm sắc tố và phối hợp giữa tăng và giảm sắc tố. Tăng hay giảm sắc tố có thể lan tỏa hay khu trú.

Tăng sắc tố do tăng số lượng tế bào hắc tố bao gồm đốm nâu, u hắc tố bào, bớt sắc tố (Hình 4-1) v.v.. Ngược lại, trong một số rối loạn như tàn nhang hay tăng sắc tố do bất thường nội tiết, chuyển hóa, số lượng tế bào hắc tố bình thường nhưng hoạt động tạo hắc tố lại tăng lên.



Hình 4-1. Bớt sắc tố bẩm sinh

Tàn nhang thường xuất hiện từ lúc nhỏ, đặc biệt trong 3 năm đầu đời. Cơ chế do tăng tạo hắc tố dưới tác động của ánh sáng mặt trời và vận chuyển từ tế bào hắc tố đến tế bào tạo sừng nhiều túi hắc tố đã được melanin hóa xong. Tàn nhang chỉ xuất hiện ở vùng phơi bày ánh sáng mặt trời, đặc biệt ở mặt, mặt dưới cánh tay, thân trên và không có ở niêm mạc. Thương tổn da là dát hình tròn/bầu dục hay hình dạng không đều, giới hạn rõ, đường kính 1 – 3 mm. Màu sắc tùy thuộc vào mức độ tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, từ nâu nhạt đến nâu sậm nhưng hầu như không sậm màu như đốm nâu và mờ dần theo tuổi (Hình 4-2).



Hình 4-2. Tàn nhang

Đốm nâu thường gặp ở người trên 60 tuổi và tỉ lệ mắc tăng dần theo tuổi. Ngoài ra cũng có thể gặp ở người trẻ do tiếp xúc với ánh sáng mặt trời kéo dài. Đốm nâu do tăng sản thượng bì kèm tăng sinh tế bào hắc tố và tích tụ hắc tố trong tế bào tạo sừng. Thương tổn da là dát hình tròn/bầu dục hoặc hình dạng không đều, giới hạn rõ, màu nâu sậm hay

Da liễu cơ bản

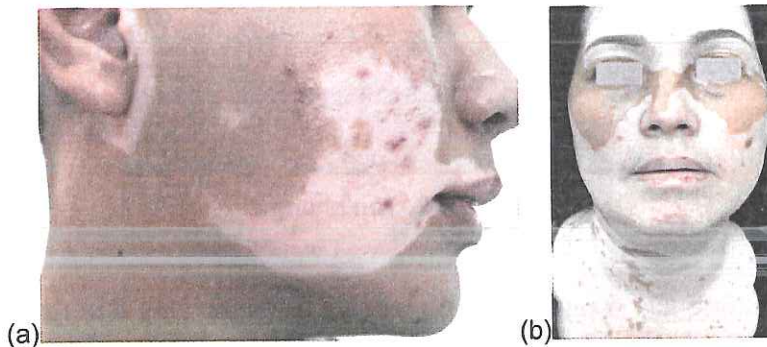
đen. Đốm nâu thường hiện diện với số lượng nhiều, đường kính 3 mm – 2 cm (Hình 4-3). Thương tổn thường ở vùng phơi bày ánh sáng mặt trời, chủ yếu mặt lưng bàn tay, cánh tay, mặt, thân trên và cẳng chân. Đốm nâu là một yếu tố nguy cơ độc lập cho phát triển u tế bào hắc tố da.



Hình 4-3. Đốm nâu

Giảm sắc tố có thể là giảm lượng hắc tố làm da trở nên trắng hay sáng hơn bình thường hay mất sắc tố là hiện tượng thiếu đi toàn bộ melanin ở da.

Bạch biến là hiện tượng mất sắc tố mắc phải do mất chức năng tế bào hắc tố, đặc trưng bởi những dát, khoảng mất sắc tố, giới hạn rõ. Thương tổn điển hình có bờ không liên tục và có dạng hình tròn/bầu dục, không đều hay đường thẳng. Bờ thường lồi khi quá trình mất sắc tố diễn tiến ly tâm ra da bình thường xung quanh. Người da sáng màu có thể khó nhận biết thương tổn, còn người da sẫm màu có độ tương phản rõ giữa vùng bạch biến và da xung quanh (Hình 4-4). Thương tổn thường không triệu chứng, có thể ngứa. Vị trí thường gặp là những vùng dễ chấn thương, chịu áp lực như nếp gấp hoặc vùng phơi bày ánh sáng mặt trời, quanh miệng.



Hình 4-4. Bạch biến

(a) Bạch biến phân đoạn (segmental vitiligo); (b) Bạch biến không phân đoạn (nonsegmental vitiligo).

Bạch tạng là một nhóm bệnh rối loạn di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi giảm sắc tố lan tỏa do mất một phần hay hoàn toàn hắc tố trong tế bào hắc tố da, nang lông và mắt. Số lượng tế bào hắc tố trong thượng bì và nang lông bình thường. Bệnh lý này gồm 4 nhóm bệnh, trong đó nhóm 1 và 2 thường gặp nhất.

Bệnh bạch tạng nhóm 1 do giảm (đột biến OCA1B) hay mất (đột biến OCA1A) hoạt động của men tyrosinase. Bệnh nhân đột biến OCA1A hoàn toàn không có khả năng tổng hợp hắc tố da, lông, tóc và mắt. Bệnh nhân thường có da, lông, tóc màu trắng, mắt xanh dương lúc sinh và những biểu hiện này không thay đổi khi trưởng thành. Trong khi đó, bệnh nhân với đột biến OCA1B có rất ít hay không có sắc tố lúc sinh nhưng phát triển một lượng hắc tố trong lông, tóc và da vào lúc 1 – 2 tuổi. Màu lông, tóc đổi sang màu vàng nhạt do còn có thể tổng hợp pheomelanin và chuyển thành màu vàng sậm hay nâu khi trưởng thành.

Bệnh bạch tạng nhóm 2 (OCA2) do đột biến gen P, làm ảnh hưởng điều hòa độ pH và gây tích tụ glutathione. Biểu hiện lâm sàng đa dạng gồm giảm sắc tố mức độ vừa của lông, tóc, da và móng mắt. Sau đó, bệnh nhân có thể xuất hiện bớt sắc tố và đốm nâu ở vùng phơi bày ánh sáng mặt trời.

Các rối loạn sắc tố có thể do di truyền hay mắc phải. Rối loạn sắc tố di truyền do bất thường trong quá trình phát triển phôi thai gây rối loạn sắc tố bẩm sinh hay bất thường trong quá trình biệt hóa của da cũng như bất thường tổng hợp và vận chuyển túi hắc tố.

Piebaldism là một bệnh lý mất sắc tố di truyền, ít gặp, di truyền trội nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi tóc bạc và có những vùng da trắng bẩm sinh, giới hạn rõ ở vùng giữa của thân trước, chi, trán và da đầu, không thay đổi theo thời gian do không có tế bào hắc tố tại những vị trí này (Hình 4-5). Một vài trường hợp hiếm gặp có dát, khoảng tăng sắc tố, đường kính vài milimet đến centimet trên những khoảng da trắng này.



Hình 4-5. Piebaldism

Piebaldism là một bệnh di truyền, điển hình xuất hiện lúc mới sinh, thường có biểu hiện là khoảng mất sắc tố hay màu trắng của da, tóc. (Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung)

9. KẾT LUẬN

Tế bào hắc tố là một trong những thành phần quan trọng trong cấu trúc da, có nguồn gốc từ nguyên bào hắc tố ở mào thần kinh, góp phần duy trì chức năng, hoạt động sinh lý của da. Tế bào hắc tố có khả năng sản xuất hắc tố cho da và các phần phụ của da, qua đó những tế bào này góp phần vào quy định màu sắc da và bảo vệ da khỏi tác hại của ánh sáng mặt trời. Bên cạnh đó, nhiều yếu tố nội sinh và ngoại sinh ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp hắc tố thông qua các chất trung gian và các con đường tín hiệu tác động đến sự tổng hợp hắc tố. Bệnh da rối loạn sắc tố rất đa dạng và phức tạp do đó việc hiểu được sinh học của tế bào hắc tố là nền tảng cho việc chẩn đoán và điều trị chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alain Taieb, Fanny Morice-Picard, Khaled Ezzedine (2016), "Genetic Disorders of Pigmentation", *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th edition, pp. 70.1 – 70.16.
2. Bologna Jean L., Orlow Seth J. (2017), "Melanocyte Biology", *Dermatology*, Elsevier, 4th edition, pp. 1075 – 1085.
3. Gertrude-E Costin, Vincent J. Hearing (2007), "Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress", *The FASEB Journal*, 21 (4), pp. 976 – 994.
4. Hee-Young Park, Mina Yaar (2012), "Biology of Melanocytes", *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 8th edition, pp. 765 – 781.
5. Nanja van Geel, Reinhart Speeckaert (2016), "Acquired Pigmentary Disorders", *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th edition, pp. 88.1 – 88.56.
6. Speeckaert R., Van Gele M., Speeckaert M. M., Lambert J., van Geel N. (2014) "The biology of hyperpigmentation syndromes", *Pigment cell & melanoma research*, 27 (4), pp. 512 – 524.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Tế bào hắc tố có chức năng nào sau đây?

- a. Quy định màu da, mắt, lông, tóc, móng
- b. Giúp cơ thể tổng hợp sinh tố D
- c. Giúp cơ thể điều hòa thân nhiệt
- d. Giúp bảo vệ cơ thể khỏi tác dụng có hại của tia cực tím

Câu 2. Câu nào sau đây đúng khi nói về quá trình tổng hợp hắc tố?

- a. Màng túi hắc tố (melanosome) được tạo thành từ nhân tế bào hắc tố
- b. Bắt đầu quá trình tạo hắc tố ở bên trong túi hắc tố từ giai đoạn IV
- c. Sinh tổng hợp men tyrosinase chỉ xuất hiện trong giai đoạn bắt đầu quá trình tạo hắc tố
- d. Hòa và tách màng các túi hắc tố với màng các tế bào tạo sừng giúp phát tán hắc tố tại các lớp tế bào của thượng bì

Câu 3. Đặc điểm nào sau đây đúng theo phân loại da Fitzpatrick?

- a. Da càng sáng màu, càng dễ rám nắng
- b. Da càng sẫm màu, càng dễ bỏng nắng
- c. Da càng sáng màu, luôn luôn dễ bỏng nắng
- d. Loại 4 theo phân loại da theo Fitzpatrick có đặc tính bỏng nắng và rám nắng mức độ vừa

Câu 4. Phân loại da theo Fitzpatrick có bao nhiêu loại?

- a. Có 4 loại
- b. Có 5 loại
- c. Có 6 loại
- d. Có 7 loại

Câu 5. Câu nào sau đây đúng khi nói về sự phát triển của tế bào hắc tố?

- a. Tế bào hắc tố nguyên thủy được hình thành từ 3 tháng giữa của thai kỳ
- b. Tế bào hắc tố bắt đầu hoạt động melanin hóa sớm vào khoảng tuần thứ 16 của thai kỳ
- c. Trong suốt quá trình hình thành phôi thai, tế bào hắc tố hoạt động chỉ tồn tại ở lớp thượng bì
- d. Tế bào hắc tố phân bố ở thượng bì, mắt, tai, màng não

SINH HỌC

CHẤT NỀN NGOẠI BÀO LỚP BÌ

PGS.TS.BS. Lê Ngọc Diệp

Mục tiêu học tập

- Trình bày được cấu tạo, sinh tổng hợp và chức năng của collagen ở da.
- Trình bày được cấu tạo, sinh tổng hợp và chức năng của sợi đàn hồi ở da.
- Trình bày được cấu tạo, sinh tổng hợp và chức năng các chất nền ngoại bào khác ở da.
- Nêu được một số biểu hiện lâm sàng liên quan rối loạn chất nền ngoại bào lớp bì.

1. MỞ ĐẦU

Phần lớn lớp bì là không có tế bào và bao gồm chủ yếu là chất nền ngoại bào của mô liên kết, một mạng lưới phức tạp của các đại phân tử khác nhau. Có bốn loại chính của các thành phần chất nền ngoại bào: (i) sợi collagen, cung cấp độ căng cho phép da bảo vệ chống lại chấn thương bên ngoài; (ii) elastin, cung cấp độ đàn hồi và khả năng phục hồi cho da người bình thường; (iii) glycoprotein không phải collagen, chẳng hạn như fibrillin, fibulin và integrin, vai trò thúc đẩy tương tác tế bào; và (iv) các đại phân tử proteoglycan/glycosaminoglycan, cung cấp nước cho da. Các duy trì số lượng thích hợp và tương tác thích hợp giữa các thành phần ngoại bào là điều kiện tiên quyết cho cân bằng nội môi sinh lý của lớp bì.

2. COLLAGEN

Gia đình protein collagen đóng vai trò quan trọng duy trì sự toàn vẹn của mô. Hiện nay có 28 protein được nhận biết. Chúng chứa ít nhất 45 chuỗi polypeptide khác nhau, mỗi chuỗi được mã hóa bởi một gen riêng biệt và có hơn 15 protein khác chứa vùng giống collagen.

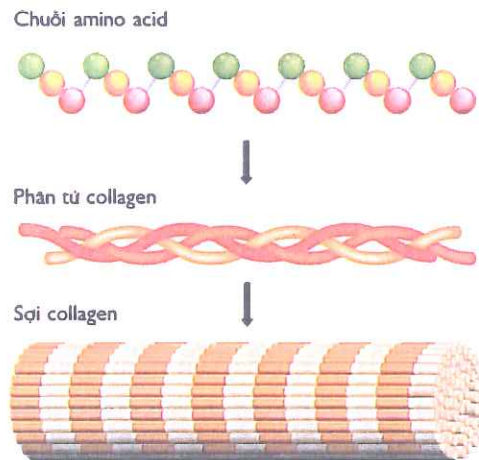
2.1. Cấu tạo và sinh tổng hợp collagen

Collagen bao gồm chuỗi axit amin gắn kết nhau tạo thành cấu trúc xoắn ba (Hình 5-1). Ở một số loại thì chuỗi α giống nhau (homotrimer), một số lại có hai loại chuỗi khác hoặc ba chuỗi khác (heterotrimer).

Sinh tổng hợp collagen xảy ra bên trong và bên ngoài tế bào. Sự tạo thành collagen dẫn đến hình thành sợi fibril (đây là dạng thường gặp nhất). Trước hết, cấu trúc chuỗi ba

chiều được thành lập chứa chủ yếu là glycine và proline. Đây chưa phải là collagen mà chỉ là tiền chất collagen (procollagen). Sau đó tiền chất collagen được thêm nhóm hydroxyl vào axit amin proline và lysine. Bước này rất quan trọng để hình thành cấu trúc xoắn bộ ba. Men hydroxylase thực hiện bước này đòi hỏi vitamin C như là đồng yếu tố.

Đối với mục đích thực hành, collagens đã được chia thành các nhóm theo khả năng của chúng để hình thành tập hợp siêu phân tử.



Hình 5-1. Cấu trúc collagen

(Bản quyền của Designua, ID: 1202544856)

2.2. Chức năng của collagen ở da và các rối loạn liên quan

Năm loại collagen phổ biến gồm I, II, III, IV và V. Các sợi collagen hình thành phần lớn của lớp bì, chiếm khoảng 75% trọng lượng khô và 20 – 30% thể tích lớp bì, và mang lại độ căng và độ đàn hồi cho da, giúp da chống lại các chấn thương từ bên ngoài. Collagen loại III đại diện cho khoảng 10% tổng số collagens ở lớp bì người trưởng thành. Collagen loại I và III chịu trách nhiệm chính cho độ bền kéo của lớp bì của người.

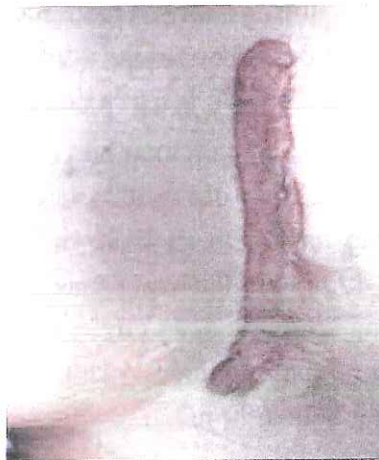
Thiếu vitamin C dai dẳng gây suy giảm tổng hợp collagen và bệnh scurvy, một bệnh nặng gây chảy máu nướu, mất răng, thay đổi màu da và vết thương khó lành. Trong những bệnh lý tự miễn như lupus đỏ hay viêm đa khớp dạng thấp có thể tấn công vào sợi collagen. Collagen da có thể được tăng lên trong sang thương xơ cứng bì khu trú (Hình 5-2), có thể là do sự hoạt động quá mức của nguyên bào sợi, nhưng lại giảm ở vùng da liên quan trong bệnh xơ cứng hệ thống. Nhiều vi khuẩn và virus tiết yếu tố gây độc như collagenase phá hủy collagen gây hoại tử mô.



Hình 5-2. Xơ cứng bì khu trú

(Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung)

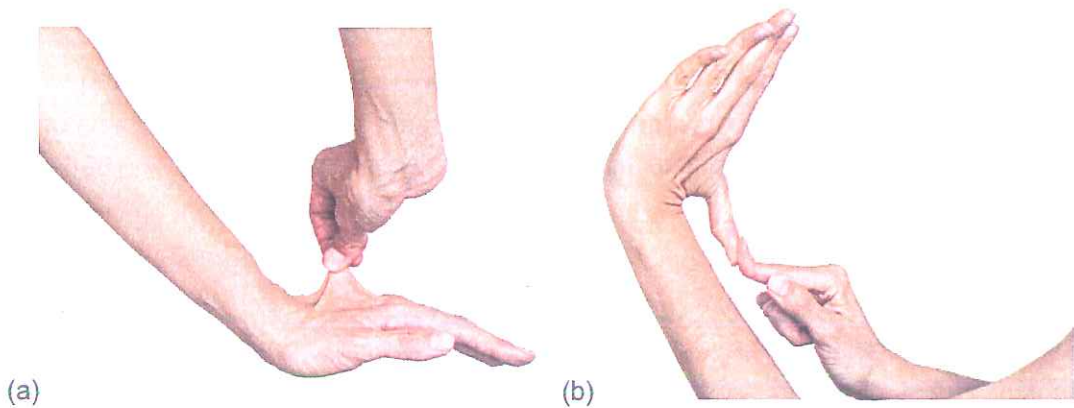
Một trong những chức năng quan trọng của da là có khả năng làm lành vết thương. Quá trình lành thương xảy ra qua bốn giai đoạn (cầm máu, viêm, tăng sinh, điều chỉnh). Collagen có vai trò đặc biệt quan trọng trong tất cả các giai đoạn lành thương. Tiểu cầu tương tác với sợi collagen để hình thành cục máu đông. Sợi collagen hướng dẫn nguyên bào sợi di chuyển dọc theo một chất nền mô liên kết. Sợi collagen có đặc tính hóa ứng động nhờ diện tích bề mặt lớn, có khả năng thu hút các tế bào. Vài ngày sau khi da bị tổn thương, nguyên bào sợi dưới tác động của các cytokine gia tăng sản xuất collagen. Trong giai đoạn tăng sinh này, tỷ lệ collagen loại III/collagen loại I tăng, nhưng ở giai đoạn điều chỉnh thì có sự giảm tỷ lệ collagen loại III để trở về trạng thái bình thường. Trường hợp quá trình lành thương bị rối loạn thì tỷ lệ collagen trong mô sẹo cao dẫn đến hình thành sẹo phì đại hoặc sẹo lồi (Hình 5-3).



Hình 5-3. Sẹo lồi ở ngực

(Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung)

Đột biến gen collagens (loại I, III hay V) có thể dẫn đến kết nối bất thường mô liên kết ở da và khớp như trong hội chứng Ehlers-Danlos (EDS). Tên gọi được đặt cho một nhóm bệnh có một số đặc điểm chính là da mỏng và/hoặc có sự đàn hồi quá mức (Hình 5-4). Thể EDS cổ điển được đặc trưng bởi sự mềm mại, mượt mà của làn da, da dễ bị tổn thương, dễ bị bầm tím, dễ bị trầy xước và lành kém với các vết sẹo giống giấy thuốc lá mỏng. Bệnh nhân EDS còn có hệ dây chằng lỏng lẻo. Theo thời gian, các vấn đề trên sẽ trở nên nghiêm trọng. Ở một số gia đình, đột biến collagen type V (COL5A1 hoặc COL5A2) hoặc collagen type I (COL1A1) đã được xác định.



Hình 5-4. Hội chứng Ehlers-Danlos

(a) Da có độ đàn hồi cao; (b) Khớp bàn ngón và liên đốt xa có thể gấp quá biên độ của cử động bình thường. (Bản quyền của Lucy Left, ID: 1406894378 và ID: 1406899427)

3. SỢI ĐÀN HỒI

Sợi đàn hồi có hai thành phần chính: (i) elastin, một protein đặc trưng cho mô liên kết tạo nên lõi của sợi trưởng thành; và (ii) các microfibril liên quan đến elastin bao gồm một họ protein, một số ít được định nghĩa.

3.1. Cấu trúc và sinh tổng hợp sợi đàn hồi

Elastin rất giàu glycine, proline, alanine, leucine và valine và thường được cấu tạo theo trình tự lặp lại ngắn từ ba đến chín axit amin. Elastin ban đầu được tổng hợp như một polypeptide tiền chất, ‘tropoelastin’, trong đó bao gồm khoảng 700 axit amin với khối lượng phân tử khoảng 70 kDa. Thành phần axit amin của tropoelastin tương tự như collagen, trong đó khoảng một phần ba tổng số vị trí amino bao gồm glycine. Elastin là một protein liên kết chéo cao. Trong da, loại tế bào chính chịu trách nhiệm sản xuất elastin là nguyên bào sợi. Tế bào tạo sừng (keratinocyte) cũng có biểu hiện gen elastin nhưng với lượng thấp và khả năng sản xuất elastin có ý nghĩa vẫn còn chưa rõ. Các nguyên bào sợi là một nhóm lớn các tế bào trong lớp bì có vai trò quan trọng trong sự tổng hợp elastin. Trong quá trình này, liên kết elastin-protein kết hợp với các monome tropoelastin để tạo

Da liễu cơ bản

thành một phức hợp chịu trách nhiệm cho sự ổn định elastin. Phức hợp này bao gồm hai thành phần riêng biệt: một lõi của elastin liên kết chéo được bao quanh bởi một lớp màng các microfibril. Kết quả, sợi elastin được hình thành từ các phân tử tropoelastin hòa tan, một tiền chất elastin ở dạng monome của nó thông qua liên kết chéo và tạo ra cấu trúc polyme vô định hình, không hòa tan và ổn định mang lại tính đàn hồi cho da.

Microfibrils (đường kính 10 đến 12nm) chèn vào màng đáy theo hướng vuông góc (sợi oxytalan) và kéo dài vào lớp bì nhú, nơi chúng dần dần hợp nhất với các sợi đàn hồi tạo thành một đám rối song song với vùng nổi bì-thượng bì (sợi elaunin).

3.2. Chức năng của sợi đàn hồi ở da và các rối loạn liên quan

Sợi elastin tạo thành một mạng lưới chịu trách nhiệm liên kết độ đàn hồi mô và khả năng phục hồi cơ quan. Sợi elastin đưa da trở lại cấu hình bình thường sau khi da bị kéo căng hoặc bị làm biến dạng. Sợi elastin cũng hiện diện trong màng các mạch máu ở da và mạch bạch huyết và trong màng bọc nang lông. Mặc dù trọng lượng khô chỉ chiếm khoảng 4% tổng trọng lượng các protein nền lớp bì, elastin thúc đẩy các chức năng quan trọng cho da. Cutis laxa là bệnh di truyền nhóm dị hợp tử có tính trạng lặn và gien lặn liên kết X. Bệnh nhân có biểu hiện da lỏng lẻo, không đàn hồi, già trước tuổi, da chảy nhão với biểu hiện “chó săn” trên mặt. Cutis laxa liên kết X bị gây ra bởi một khiếm khuyết trong gien *ATP7A*, những đột biến này dẫn đến sự thiếu hụt thứ cấp của các enzyme phụ thuộc đồng. Các biểu hiện khác của hội chứng này gồm có thận ú nước, túi thừa bàng quang, khí thũng phổi và thoát vị. Trí tuệ của bệnh nhân có thể dao động từ chậm phát triển tâm thần nhẹ đến bình thường. Đột biến gien *ATP7A* cũng gây ra hội chứng Menkes với các rối loạn nghiêm trọng hơn. Da của nam giới bị bệnh thường mỏng, nhợt nhạt, với các đường ven nổi rõ. Những sợi lông tóc mỏng, thưa và xoắn, dễ đứt. Những bất thường thần kinh thường là nghiêm trọng và tiến triển. Có thể chẩn đoán trước sinh cả hai bệnh liên kết X cutis laxa và hội chứng Menkes.

Chất nền ngoại bào còn có các thành phần phân tử khác như fibrillin, fibulin, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascin và thrombospondin. Đột biến fibrillin-1 sẽ gây ra hội chứng Marfan.

Hội chứng pseudoxanthoma elasticum (PXE) có sự suy giảm tiến triển của các sợi đàn hồi ở lớp bì, màng đệm của mắt và mạch máu. Trên da dần dần xuất hiện các mảng như đá cuội màu vàng, đặc biệt là vùng gáy và trong các nếp gấp, biểu hiện tương tự như bệnh thoái hóa sợi đàn hồi do ánh nắng (Hình 5-5). Bệnh xơ vữa động mạch tiến triển, có lẽ là do các mảng vôi hóa phát triển trên thành mạch bất thường, dẫn đến chảy máu đường tiêu hóa và đột quy. Những thay đổi trong bệnh PXE sẽ diễn tiến ngày một nặng hơn. Rất khó có thể chẩn đoán PXE từ nhỏ trừ khi có tiền sử gia đình và chỉ số nghi ngờ cao. PXE là bệnh di truyền tính trạng lặn hợp đồng tử hoặc dị đồng tử ở gien *ABCC6*.



Hình 5-5. Hội chứng PXE

(Nguồn: "Rook's Textbook of Dermatology, 2010")

4. GLYCOSAMINOGLYCANS VÀ PROTEOGLYCANS

4.1. Cấu tạo và sinh tổng hợp

Proteoglycans (PGs) và glycosaminoglycans (GAGs) bao xung quanh các thành phần nền sợi của trung bì. Glycoproteins cũng được tìm thấy trong bì bao gồm fibronectin, thrombospondin, laminin, vitronectin và tenascin.

Hyaluronic acid (HA) là một GAG không sulfate hóa và bao gồm các polyme lặp lại của axit D-glucuronic và N-acetyl-D-glucosamine được kết hợp bởi một liên kết glucuronidic β (1 \rightarrow 3). HA được phân bố rộng rãi, từ các tế bào prokaryotic đến các tế bào eukaryotic. Ở người, HA có nhiều nhất ở da, chiếm 50% tổng HA trong cơ thể. HA được tổng hợp bởi các enzyme gọi là HA synthase (HAS). Đây là các enzyme liên kết màng tổng hợp HA trên bề mặt bên trong của màng sinh chất và sau đó HA được đẩy qua các cấu trúc giống như lỗ chân lông vào chất nền ngoại bào. Có ba loại enzyme HAS -1, -2 và -3, thể hiện các tính chất enzyme khác nhau và tổng hợp các chuỗi HA có chiều dài khác nhau. Biểu hiện gen của HAS-1 và HAS-2 trong lớp bì và lớp thượng bì được điều chỉnh khác biệt bởi TGF- β 1, điều này chỉ ra rằng các thể HA được điều hòa độc lập và chức năng của HA là khác nhau ở lớp bì và lớp biểu bì. Biểu hiện mRNA của HAS-2 và HAS-3 có thể được kích thích bởi yếu tố tăng trưởng tế bào thượng bì, kích hoạt di chuyển tế bào thượng bì và kích thích chữa lành vết thương.

4.2. Chức năng của PG và GAG ở da và các rối loạn liên quan

Phức hợp PG/GAG có thể giữ nước gấp 1.000 lần thể tích của chúng. Chúng cũng liên kết các tế bào lớp bì với nền sợi, tăng cường biệt hóa và sửa chữa mô. Các PGs chính trong lớp bì ở người lớn là chondroitin sulfates/dermatan sulfate, bao gồm biglycan,

Da liễu cơ bản

decorin và versican; heparin/heparin sulfate PGs, bao gồm perlecan và syndecan; và chondroitin-6 sulfate PGs – thành phần của khớp nối bì-thượng bì.

Glycoproteins giống như PGs/GAGs, chúng tương tác với các thành phần chất nền khác thông qua các thụ thể integrin. Các phân tử này tạo điều kiện thuận lợi cho các quá trình di chuyển, kết dính tế bào, tạo hình và biệt hóa.

Những thay đổi của chất nền ngoại bào, trong đó có PG/PGA đóng góp vào quá trình lão hóa da theo thời gian và lão hóa da do nắng. Cấu trúc mạng lưới da bị rối loạn có thể liên kết đủ lượng hyaluronic axit và do đó, thiếu nước, dẫn đến lỏng lẻo và nhăn da.

5. KẾT LUẬN

Các thành phần chất nền ngoại bào lớp bì rất phong phú và đóng vai trò rất quan trọng trong việc thực hiện chức năng của da, giúp cấu trúc da duy trì sự đàn hồi, bảo vệ lành thương, duy trì độ ẩm, là môi trường hoạt động cho các thành phần khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bologna Jean L., Schaffer Julie V., Cerroni Lorenzo (2018), *Dermatology*, 4th, Elsevier Saunders.
2. Hall Brian J., Hall John C. (2010), *Sauer's Manual of Skin Diseases*, 10th, Lippincott Williams & Wilkins.
3. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths (2010), *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition, Wiley-Blackwell.
4. Sewon Kang, Masayuki Amagai, Bruckner Anna L. et al. (2019), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 9th edition, New York: McGraw-Hill.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Type collagen nào chiếm tỷ lệ cao nhất trong lớp bì?

- a. Type V
- b. Type III
- c. Type I
- d. Type VI

Câu 2. Cấu trúc xoắn ba của collagen có đặc điểm nào sau đây?

- a. Ba chuỗi khác nhau

- b. Ba chuỗi giống nhau
- c. Hai chuỗi alpha-2 giống nhau và một chuỗi alpha-1
- d. Hai chuỗi alpha-1 giống nhau và một chuỗi alpha-2

Câu 3. Thiếu vitamin C dai dẳng có thể gây ra bệnh nào sau đây?

- a. Xơ cứng bì
- b. Lupus đỏ
- c. Bệnh scurvy
- d. Bệnh Marfan

Câu 4. Chức năng chính của hyaluronic acid (HA) là gì?

- a. Đàn hồi
- b. Giữ độ ẩm cho da
- c. Hóa ứng động
- d. Lành vết thương

Câu 5. Đột biến thành phân sợi đàn hồi fibrillin-1 sẽ gây ra bệnh/hội chứng nào dưới đây?

- a. Bệnh cutis laxa
- b. Hội chứng Marfan.
- c. Hội chứng Buschke-Ollendorff
- d. Bệnh Menkes

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG MẠCH MÁU DA

BS. CKI. Trần Thế Viện

Mục tiêu học tập

- Mô tả được cấu trúc mạng lưới vi mạch máu da.
- Mô tả được các thành phần của đơn vị mạch máu.
- Nêu được các chức năng của hệ mạch máu da.
- Nêu được quá trình tạo mạch, hình thành mạch máu và các yếu tố điều hòa quá trình hình thành mạch máu.

1. MỞ ĐẦU

Các mạch máu của da có liên quan đến việc kiểm soát nhiệt độ cơ thể và chúng cung cấp một ống dẫn để cung cấp chất dinh dưỡng và oxy cho da cũng như xử lý nhanh chóng các chất thải chuyển hóa. Những tiến bộ khoa học gần đây trong lĩnh vực sinh học mạch máu đã cung cấp nhiều bằng chứng cho thấy các mạch máu và mạch bạch huyết cũng đóng vai trò thiết yếu trong: (1) sự phát triển và tiến triển của các khối u da; (2) điều chỉnh và duy trì tình trạng viêm da; và (3) các quá trình sinh lý như sửa chữa mô và phát triển nang lông. Xác định được các kiểu hình chuyên biệt của các loại mạch máu, cùng với các phân tử chính kiểm soát sự phát triển và chức năng của mạch máu đã giúp hiểu rõ hơn về các cơ chế kiểm soát chức năng của hệ thống mạch máu ở da và các bệnh liên quan. Điều này có ý nghĩa quan trọng cho sự phát triển các chiến lược trị liệu mới trong điều trị các bệnh về da.

2. CẤU TRÚC MẠNG LƯỚI VI MẠCH MÁU DA

Mạng lưới vi mạch máu của da gồm ba thành phần chính: tiểu động mạch, mao mạch, tiểu tĩnh mạch. Các tiểu động mạch đi qua lớp cơ sâu và mô mỡ dưới da để tạo ra *đám rối sâu* nằm ngang ở lớp bì – ranh giới giữa lớp bì và mô mỡ. Các mạch máu này có nhiều nhánh, có nhánh cung cấp máu cho các cấu trúc, có nhánh hướng thẳng đứng lên trên để nối với *đám rối nông* nằm ngang nằm ở lớp bì nhú – dưới lớp thượng bì khoảng 1 – 2 μm và phân nhánh vào nhú bì tạo thành các quai mao mạch ở nhú bì.

Các quai mao mạch nhú bì là nơi trao đổi chủ yếu oxy và chất dinh dưỡng, một quai mao mạch nhú bì trải dài ở trong một nhú bì và cung cấp 0,04 – 0,027 mm bề mặt da. Cấu

trúc ba chiều của đám rối nông với sự kéo dài vào nhú bì, được so sánh như cây đèn nền, còn quai mao mạch nhú bì được ví như là cây nến. Giữa đám rối nông và sâu có hệ thống mạch máu thông nối rất phong phú. Một vùng mô được cung cấp bởi một mạch máu đơn lẻ được gọi là angiosome. Mật độ của các angiosomes khác nhau tùy vùng giải phẫu. Angiosome của vùng da chuyển động tự do thì lớn hơn và có mạch máu cũng lớn hơn, ngược lại với vùng da cố định và ít di động. Các nang lông và các tuyến mồ hôi được bao quanh bởi một mạng lưới mao mạch riêng biệt, mật độ của chúng liên quan đến hoạt động và nhu cầu chuyên hóa của chúng. Ví dụ, hai phần ba dưới của nang lông được cung cấp bởi một mạng lưới mạch máu phong phú suốt pha anagen, tuy nhiên các mạch máu này sẽ teo dần khi nang lông chuyển sang pha catagen và telogen.

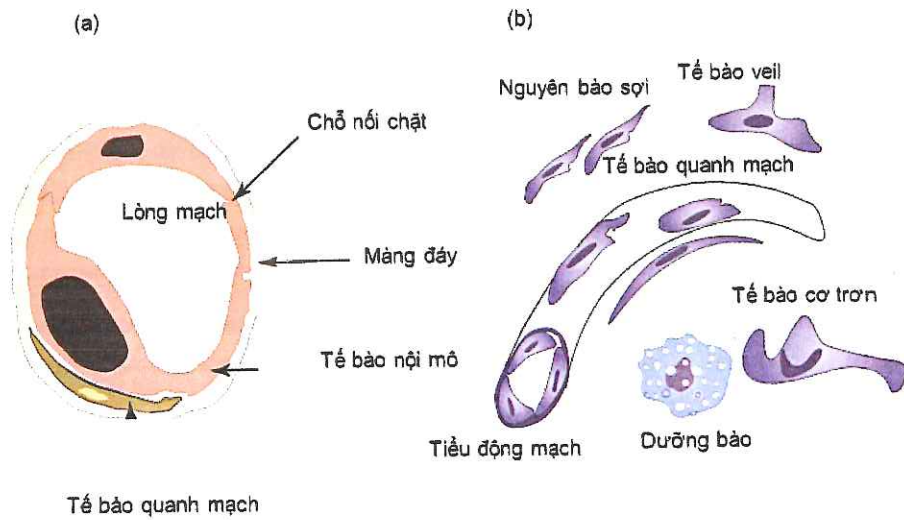
Nhìn chung, sự phân bố mạch máu có liên quan đến nhu cầu chuyên hóa của mô được cung cấp, chẳng hạn lớp thượng bì tăng sinh trong bệnh vẩy nến có liên quan đến sự tăng sinh quai mao mạch nhú bì và nhiều lỗ giống như cửa sổ giữa các tế bào nội mô. Dưới điều kiện bình thường của cơ thể, hơn 60% dòng máu chảy trong da di chuyển thông qua shunt và không thông qua sự trao đổi trực tiếp giữa các mạch máu chính. Điều này phản ánh một chức năng của da như là một cơ quan trao đổi nhiệt và điều hòa nhiệt độ.

Nhiều thông nối giữa các mao mạch hiện diện trong da, nhưng chỉ có một vài sự thông nối giữa tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch. Thể Glomus là shunt động tĩnh mạch đặc biệt, cho phép máu được phân dòng từ tiểu động mạch tận sang tiểu tĩnh mạch sau mao mạch, không bằng những đường vòng qua giường mao mạch. Cấu trúc này có chức năng như những cơ thắt cho phép tuần hoàn mao mạch ngán lại, chúng có thể đóng hoàn toàn khi huyết áp ở dưới mức giới hạn. Thể Glomus tập trung nhiều ở lớp bì của cực xa cơ thể: Giường móng, ngón tay, ngón chân, tai, mũi.

3. ĐƠN VỊ MẠCH MÁU CỦA LỚP BÌ

Hệ thống mạch máu của da được cấu thành từ những tế bào và những thành phần không phải tế bào (Hình 6-1). Những thành phần không phải tế bào gồm lớp sợi đàn hồi bên trong và một màng đáy đồng nhất bao phủ xung quanh thành phần tế bào. Màng đáy bao gồm chủ yếu là sợi collagen type 4 và laminin, ngoài ra còn có fibronectin, entactin và heparan sulfate proteoglycan.

Da liễu cơ bản



Hình 6-1. Đơn vị mạch máu của lớp bì

(a) Một mao mạch lớp bì cắt ngang, (b) Tiểu động mạch da với các tế bào xung quanh (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

Các tế bào nội mô tạo thành ranh giới giữa khoang bên trong và bên ngoài mạch máu và như là hàng rào chắn ngăn cản sự khuếch tán các tế bào và phân tử có kích thước lớn giữa hai khoang (sẽ được đề cập ở phần dưới). Những tế bào quanh mạch và tế bào Veil là những thành phần tế bào có liên quan mật thiết với vi mạch máu của da. Tế bào quanh mạch là những tế bào có thể co lại, chúng chứa ít sợi cơ hơn những tế bào cơ trơn. Tế bào Veil có thể khả năng bắt nguồn từ trung mô, chúng chỉ duy nhất ở da và được tìm thấy ở bên ngoài của tất cả các vi mạch máu lớp bì, chúng tách rời mạch máu với mô liên kết xung quanh. Chức năng của chúng hiện vẫn chưa biết rõ. Mặc dù không phải cấu thành nên mạch máu, dưỡng bào tập trung khá nhiều quanh mạch máu. Vài tế bào khác bắt nguồn từ tủy xương cũng xuất hiện ưu thế xung quanh mạch máu của da như đại thực bào, tế bào có tua và tế bào đơn nhân. Những tế bào này không biết là thành phần thường trú lâu dài của da hay di chuyển qua những vùng khác hiện vẫn chưa rõ.

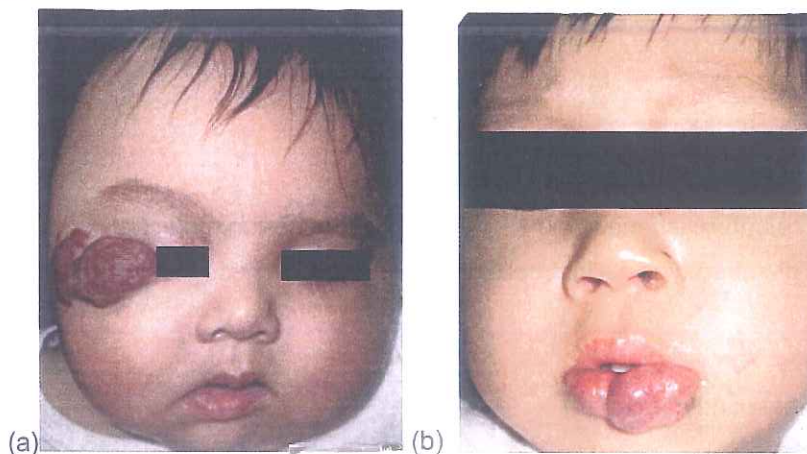
Hệ thống mạch máu da được phân bố cùng với những thành phần thần kinh, những nghiên cứu về siêu cấu trúc cho thấy các đầu tận cùng của dây thần kinh rất gần với vi mạch máu của da. Các neuropeptide, như chất P được tìm thấy ở những chỗ nối này có ảnh hưởng rõ rệt trên các tế bào nội mô trong *in vitro* và gây ra những thay đổi tính thấm thành mạch *in vivo*.

Một mạch máu từ tiểu động mạch sâu tới nông, đường kính càng nhỏ dần và độ dày của thành mạch cũng giảm dần. Tiểu động mạch của da có đường kính ngoài trung bình

Cấu trúc và chức năng của hệ thống mạch máu da

17 – 26 μm . Cấu tạo của tiểu động mạch bao gồm tế bào nội mô, sợi elastin, màng đáy, tế bào cơ trơn, tế bào quanh mạch và tế bào Veil. Tận cùng của các tiểu động mạch là mao mạch động mạch, có đường kính trong 4 – 6 μm và đường kính ngoài 10 – 12 μm ; có cấu tạo gồm tế bào nội mô, màng đáy và tế bào Veil, tuy nhiên tế bào quanh mạch thì ít hơn tiểu động mạch. Kéo dài hướng lên trên từ đám rối nông là quai mao mạch.

Cấu trúc của quai mao mạch được nghiên cứu tỉ mỉ qua những lát cắt mỏng của da. Quai bắt nguồn từ các tiểu động mạch tận, kéo dài lên nhú bì, tạo thành những cuộn giống như kẹp tóc, rồi hướng xuống đám rối nông thành những tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Quai mao mạch là nơi chính yếu để trao đổi chất dinh dưỡng và oxy. Tại những cuộn giống như kẹp tóc lòng ống thu hẹp lại và màng đáy mỏng đi nhiều. Thành của tiểu tĩnh mạch sau mao mạch bao gồm một vỏ bao collagen mỏng và một màng đáy nhiều lớp, tế bào nội mô, tế bào quanh mạch và tế bào cơ trơn. Có đường kính trong 8 – 26 μm . Các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch là nơi mà các tế bào viêm di chuyển từ lòng mạch máu ra khoang bên ngoài mạch và là vùng dễ bị ảnh hưởng nhất bởi tổn thương do ánh sáng, lão hóa và viêm mạch. Dẫn tiểu tĩnh mạch sau mao mạch có thể là kết quả của những sang thương trên lâm sàng, như dẫn mao mạch trong bệnh xơ cứng bì hệ thống và u máu (Hình 6-2).



Hình 6-2. U mạch máu

(a) Nốt màu đỏ sậm ở góc mắt P, xuất hiện sau sinh 3 tuần; (b) Nốt màu đỏ tươi ở góc miệng T làm biến dạng môi dưới.

4. TẾ BÀO NỘI MÔ MẠCH MÁU

Thành phần chính của đơn vị mạch máu là tế bào nội mô, là những tế bào dẹp, kéo dài và thon ở hai đầu. Trên mẫu cây tế bào nội mô có đặc điểm như đá sỏi, có chỗ nổi chật và hờ, có lỗ giống như cửa sổ và có những túi siêu nhỏ bên trong. Trong *in vivo* chúng nằm cài với các tế bào quanh mạch và dính vào lớp màng đáy.

4.1. Nguồn gốc của tế bào nội mô

Nguyên bào mạch, là tiền thân của tế bào nội mô, bắt nguồn từ trung bì. Chúng trình diện nhiều kháng nguyên tương tự như tế bào mầm tạo máu, như CD34, do đó nhận diện những tiền thân của tế bào nội mô chuyên biệt sẽ khó khăn. Tế bào nội mô ở lớp bì trình diện phân tử dính tế bào nội mô tiêu cầu CD31 và CD36 và dễ bị bắt bởi lipoprotein acetyl hóa tỷ trọng thấp. Bằng chứng gần đây cho thấy tế bào nội mô và tế bào tạo máu có chung một nguồn gốc và có thể là từ tủy xương.

4.2. Kiểu hình của tế bào nội mô

Tế bào nội mô của các mạch máu da có đặc điểm tương tự các tế bào nội mô của các mạch máu cơ quan khác và có những đặc điểm kiểu hình chuyên biệt đặc trưng cho da (Bảng 6-1). Hầu hết các tế bào nội mô đều có thể hạt gọi là thể Weibel-Palade, chứa P-selectin (một phân tử dính) và yếu tố von Willebrand (kháng nguyên liên quan yếu tố VIII). Thể Weibel-Palade là chỉ điểm kiểu hình đáng tin cậy để nhận biết tế bào nội mô mạch máu. Tế bào nội mô còn trình diện nhiều phân tử dính khác nhau gồm phân tử dính tế bào mạch máu (VCAM) type 1 và 2, phân tử dính gian bào (ICAM) type 1 và 2 và E-selectin.

Bảng 6-1. Chỉ điểm kiểu hình của tế bào nội mô mạch máu

CD34 ⁺
CD31 ⁺ (PECAM)
Thể Weibel-Palade
Vimentin
Phân tử dính tế bào mạch máu type 1 - Vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM -1)
Phân tử dính gian bào type 1 - Intercellular cell adhesion molecule -1 (ICAM -1)
E-selectin
Ulex europeaus
CD36 ⁺ (thrombospondin receptor)
Acid phosphatase
Acetylcholinesterase
Prostacycline
Plasminogen activator
Endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases

Có sự điều hòa gia tăng của thụ thể trên bề mặt màng tế bào (up-regulated) ở những tế bào nội mô trong suốt quá trình viêm và đóng vai trò quan trọng trong di chuyển bạch cầu ra ngoài khoang mạch máu. Trình diện Vimentin và Ulex europeus, tuy không phải duy nhất của tế bào nội mô, nhưng cũng là chỉ điểm kiểu hình hữu ích cho tế bào này trong *in vivo* và *in vitro*. CD36, là thụ thể của thrombospodin, được trình diện trên tế bào nội mô của mạch máu nhỏ và không thấy trên tế bào nội mô của mạch máu lớn khi nuôi cấy tế bào. Trên da, CD36 được trình diện nhiều trên tế bào nội mô mạch máu ở đám rối sâu, có vai trò trong việc tăng sinh và phát triển các tế bào mạch máu. Những chỉ điểm hóa sinh học khác của tế bào nội mô như acid phosphatase, men chuyển angiotensin, prostacycline và plasminogen hoạt tính, tuy không đặc hiệu nhiều.

Tế bào nội mô cũng trình diện những thụ thể chuyên biệt thuộc nhóm thụ thể tyrosin kinases. Có năm thụ thể tyrosine kinases được nhận biết, một vài thụ thể thì đặc trưng cho tế bào nội mô, và tất cả thụ thể này giữ vai trò quan trọng trong việc tạo thành mạch máu ở giai đoạn phôi thai và người trưởng thành (Bảng 6-2). Những thụ thể của yếu tố tăng trưởng có sự trình diện khác biệt tại những thời điểm khác nhau suốt trong quá trình sắp xếp, trưởng thành và sửa chữa mạch máu. Dựa trên những nghiên cứu về động vật, người ta chứng minh rằng nếu có bất cứ khiếm khuyết nào của những thụ thể tyrosin kinases có thể gây chết trong quá trình phát triển của phôi hoặc gây ra bất thường về mạch máu trong bào thai.

Bảng 6-2. Các thụ thể tyrosine kinase của tế bào nội mô mạch máu

Thụ thể tyrosine kinase	Phối tử	Chức năng/đặc điểm	Khiếm khuyết
Tie-1	Không rõ	Tính nguyên vẹn của tế bào nội mô và mạch máu	Phù do hồng cầu thoát mạch thông qua tế bào nội mô
Tie-2	Angiopoietin-1 (chủ vận) Angiopoietin-2 (đối vận)	Hình thành mạch (mọc mầm) Chỉ liên quan đến tế bào nội mô	Dị dạng mạch máu nếu đột biến là đột biến kích hoạt
Fik-1/KDR	VEGF (Yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu)	Trình diện bởi nguyên bào mạch Đầu tiên được thể hiện trong quá trình phát triển phôi Cần thiết cho sự phát triển khối u	Các tế bào khối u với đột biến trội fik-1 không phát triển Sự hình thành mạch máu bất thường
Fit-1	VEGF	Trình diện bởi nguyên bào mạch	Tập hợp mạch máu bất thường
Fit-4	VEGF	Sự di chuyển của tế bào nội mô	



Hình 6-3. U mạch phẳng (bớt rượu vang)
Dát màu đỏ tươi ở nửa mặt trái bị từ khi sinh ra.

5. CHỨC NĂNG HỆ THỐNG MẠCH MÁU DA

Hệ thống mạch máu da có nhiều chức năng như cung cấp dinh dưỡng, điều hòa nhiệt độ, đáp ứng miễn dịch, làm lành vết thương, quá trình viêm, quá trình đông máu. Như các cơ quan khác, hệ mạch máu da có chức năng dinh dưỡng rất quan trọng, cho phép khuếch tán các chất dinh dưỡng tới các mô xung quanh và thải những sản phẩm chuyển hóa không cần thiết. Chúng như những ống dẫn cho các thành phần của hệ miễn dịch, giữ vai trò quan trọng trong điều hòa miễn dịch của da. Sự thay đổi của dòng máu thông qua quá trình co và giãn mạch có vai trò quan trọng trong điều hòa nhiệt độ của cơ thể. Những nghiên cứu chi tiết về thành phần tế bào của hệ thống mạch máu, nhất là tế bào nội mô, đã giúp loại bỏ quan điểm cho rằng những tế bào nội mô không có nhiều chức năng và những liên quan của chúng tới quá trình viêm và tổn thương chỉ khu trú tại chỗ. Tế bào nội mô không đứng ngoài một cách thụ động, mà chúng giữ vai trò quan trọng trong sự lành vết thương, quá trình đông máu và điều hòa quá trình viêm của hầu hết các mô, bao gồm cả da.

Vừa là đích và là nguồn của các cytokines tiền viêm, tế bào nội mô ảnh hưởng lên đáp ứng viêm của da. Chức năng chuyên biệt của các tế bào nội mô có thể liên quan trực tiếp đến đặc điểm lâm sàng và mô học của quá trình viêm. Viêm ở da biểu hiện

lâm sàng bằng đỏ, nóng và sưng. Đỏ da được cho là do tăng dòng máu tới da, một đáp ứng góp phần tăng phân phối bạch cầu tới vùng da tổn thương hay nhiễm trùng. Nitric oxide sản xuất tại chỗ được tạo ra bởi trình diện men eNOS (endothelial-derived nitric oxide synthase) hay dạng cảm ứng (iNOS, inducible nitric oxide synthase), tác động đến kháng lực mạch máu của tế bào cơ trơn để gia tăng dòng chảy tại chỗ. Ngoài gia tăng dòng chảy mạch máu, tại vị trí viêm còn gia tăng tính thấm thành mạch dẫn đến phù nề của mô và giảm di chuyển bạch cầu vào trong mô. Sự thay đổi tính thấm thành mạch có thể xem như là hệ quả trực tiếp của các chất trung gian chọn lọc như histamine, kinins, bổ thể hay những sản phẩm sinh ra sau khi tiếp xúc với các chất trung gian như yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF được sản xuất bởi những tế bào tạo sừng và một số tế bào khác, sự sản xuất này gia tăng trong suốt quá trình giảm oxy mô và giảm đường máu. VEGF phóng thích ra dưới tình trạng này dẫn đến tăng tính thấm mạch máu và được cho là chất gây phân chia tế bào nội mô rất mạnh (xem bên dưới).

Kích thích cytokine của tế bào nội mô cũng làm thay đổi cân cân giữa chất đông và kháng đông máu (Hình 6-4). Trong điều kiện bình thường, lớp bề mặt của các tế bào nội mô lót mạch máu giúp ngăn tạo cục máu đông. Tuy nhiên, khi phơi nhiễm với các yếu tố trung gian tiền viêm như yếu tố hoại tử bướu (TNF) hay lipopolysaccharide của vi khuẩn, sẽ làm thay đổi bề mặt của tế bào nội mô và có thể gây ra huyết khối. Tế bào nội mô có thể đáp ứng bằng cách phóng thích ra yếu tố von Willebrand từ thể Weibel-Palade. Điều này sẽ giúp điều chỉnh dính tiểu cầu vào vị trí mạch máu bị tổn thương. Cơ chế khác được cho là có liên quan đến yếu tố mô. Yếu tố mô hoạt động như là chất đồng vận với yếu tố VIIa khởi đầu tạo cục máu đông mà sản phẩm cuối cùng là prothrombin. Prothrombin chuyển fibrinogen thành fibrin, khi đó hình thành cục máu đông. Những cytokine như TNF cũng gây ra giảm sự trình diện thrombomodulin trên bề mặt tế bào nội mô. Thrombomodulin kết hợp với protein C và S, được xem như là chất trung gian chống đông bởi bất hoạt yếu tố V. Do đó, bằng cách thay đổi trình diện với yếu tố mô - một chất gây đông và thrombomodulin - một chất chống đông, tế bào nội mô giữ một vai trò không thể thiếu trong việc duy trì cân bằng giữa đông máu và tan sợi huyết ở trong khoang mạch máu.

Tế bào nội mô cũng giữ vai trò quan trọng trong quá trình lành vết thương và tái tạo mô. Chúng tiết ra các chất trung gian gây viêm như prostaglandins, ngoài ra còn sản xuất ra fibronectin và làm cho chất nền xung quanh tiết ra các men tiêu protein. Những thay đổi này ở chất nền ngoại bào giúp cho sự di chuyển tế bào và hình thành những mô mới.

Da liễu cơ bản

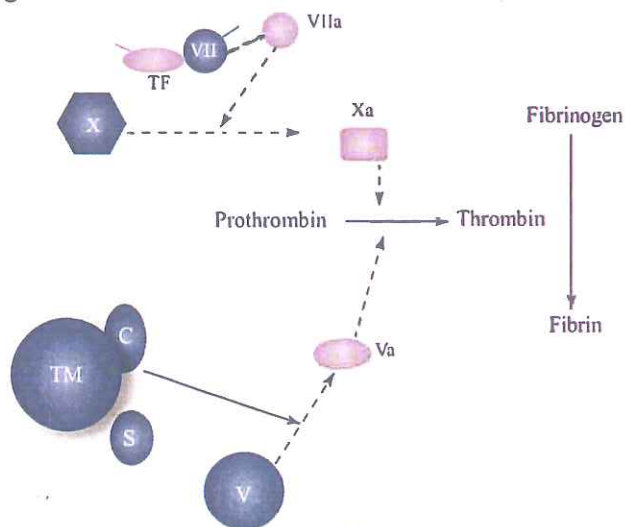
Tế bào nội mô cũng có vai trò trong phản ứng của mô đối với tình trạng viêm bằng cách hướng sự di chuyển của tế bào bạch cầu. Các phản ứng của tế bào nội mô với các tín hiệu viêm liên quan đến việc gia tăng thụ thể của các phân tử kết dính tế bào chuyên biệt trên bề mặt của chúng. Các tế bào bạch cầu xâm nhập gắn kết với các phân tử bề mặt tế bào nội mô, do đó có thể quay về và di chuyển đến các mô bị viêm. Các yếu tố hòa tan cũng được tiết ra và có thể ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào nội mô hoặc tế bào bạch cầu, tác dụng cuối cùng là tăng cường liên kết và đi vào bạch cầu xâm nhập. Bạch cầu tương tác với các tế bào nội mô lăn dọc theo bề mặt của lòng mạch máu trước khi bị bắt giữ (Hình 6-5). Các tế bào nội mô có thể trình diện hai selectins, P-selectin và E-selectin, trong khi bạch cầu trình diện L-selectin. Sự trình diện của selectins trên các tế bào nội mô được quy định chặt chẽ. P-selectin được lưu trữ ở dạng tiền hoạt động trong các hạt và được trình diện thoáng qua sau khi kích thích các tế bào nội mô bởi chất kích hoạt như histamine. E-selectin được trình diện sau khi được kích hoạt phiên mã của gen E-selectin bởi các cytokine như interleukin-1 hay TNF. Mặc dù sự trình diện trong *in vitro* chỉ trong thời gian ngắn, tuy nhiên sự trình diện của E-selectin trong *in vivo* có thể tồn tại kéo dài trong tình trạng viêm mạn tính.

Tế bào lympho liên kết với thành mạch đòi hỏi các tín hiệu bổ sung để cho phép di chuyển vào các mô. Các tín hiệu kích hoạt bổ sung có thể được bắt nguồn từ các tế bào nội mô hoặc từ các tế bào ngoại mạch. Mục tiêu của các tín hiệu này bao gồm các integrins trên bề mặt của bạch cầu bị liên kết và tác dụng của chúng là thay đổi trạng thái kích hoạt của các protein bám dính.

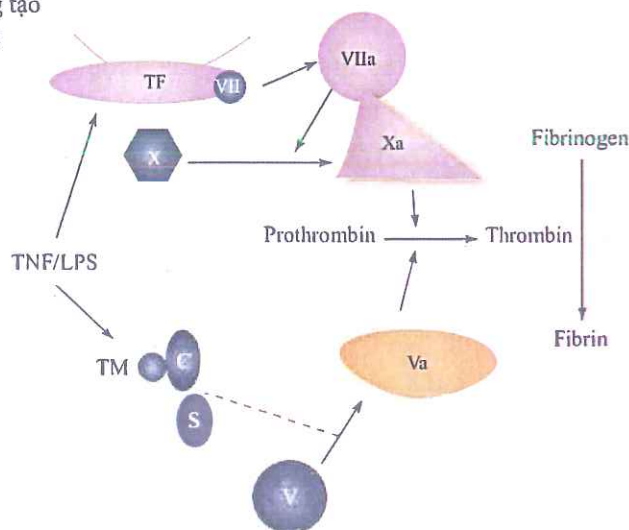
Các integrins trên bạch cầu liên kết với các tế bào nội mô bằng cách nhận ra các phối tử chuyên biệt trên bề mặt của các tế bào nội mô. Những phối tử này là thành viên của gia đình gen globulin miễn dịch, như ICAM-2 được trình diện chủ yếu trên tế bào nội mô, trong khi đó VCAM-1 thì bắt đầu trình diện sau khi kích thích cytokine. Do đó, kích thích cytokine có thể dẫn đến cảm ứng của selectin trên các tế bào nội mô cho phép bám dính bạch cầu lúc ban đầu. Sự tương tác này sau đó gây ra một loạt các biến cố mà cuối cùng là sự di chuyển trực tiếp bạch cầu vào các mô.

Cấu trúc và chức năng của hệ thống mạch máu da

(a) Tình trạng không tạo đông máu

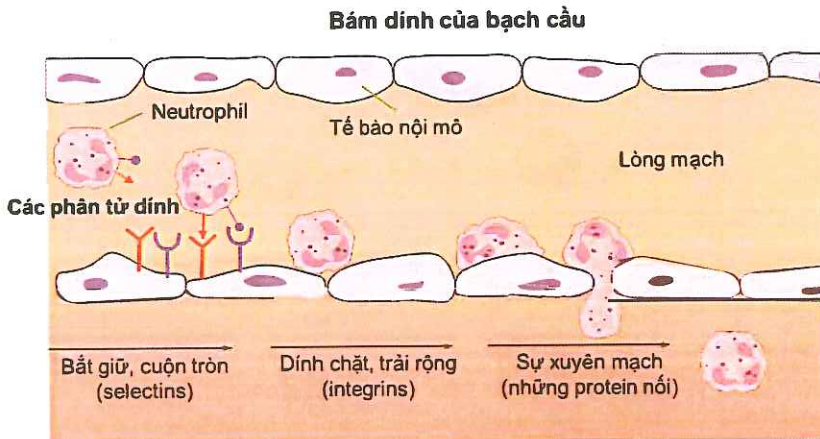


(b) Tình trạng tạo đông máu



Hình 6-4. Vai trò tế bào nội mô trong cầm máu

(a) Trạng thái không gây huyết khối cơ bản: Thrombomodulin (TM) được trình diện và, kết hợp với protein C và protein S, tạo ra ảnh hưởng chống đông máu thông qua việc ức chế chuyển đổi yếu tố V thành dạng hoạt động. Yếu tố mô (TF) được trình diện tối thiểu trong tình trạng bình thường. (b) Trạng thái huyết khối: Tiếp xúc với các cytokine tiền viêm (ví dụ: yếu tố hoại tử khối u và lipopolysaccharide; TNF và LPS) dẫn đến sự thay đổi ở cấp độ của tế bào nội mô có lợi cho quá trình đông máu. Trình diện Thrombomodulin bị giảm, dẫn đến sản xuất yếu tố Va, một phân tử gây đông máu. Kích hoạt yếu tố VII được gây ra thông qua tăng cường trình diện của yếu tố mô. Yếu tố kích hoạt VIIa tăng cường chuyển đổi yếu tố X thành dạng được kích hoạt, kết quả cuối cùng là sản xuất fibrin lớn hơn để ổn định cục máu đông. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)



Hình 6-5. Tế bào nội mô tham gia vào sự di chuyển của bạch cầu
(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

6. QUÁ TRÌNH TẠO MẠCH MÁU DA

Nhiều hiểu biết về quá trình tạo mạch máu ở da được nghiên cứu *in vitro* về cây tế bào nội mô và bằng các quan sát ở những chuột đột biến gen. Thông qua kỹ thuật được tiến hành trên các gen đối với các yếu tố tăng trưởng và thụ thể chuyên biệt, ảnh hưởng của các chất trung gian và thụ thể của chúng đối với quá trình hình thành mạch máu đã được xác định rõ ràng hơn.

Hai quá trình có liên quan đến sự hình thành của hệ thống mạch máu: Tạo mạch (vasculogenesis) và hình thành mạch (angiogenesis) (Hình 6-6).

Vasculogenesis là sự hình thành của các mạch máu nguyên thủy trong phát triển phôi thai (*de novo* formation). Như đã đề cập trước đó, đám rối mạch máu nguyên thủy được hình thành thông qua sự biệt hóa của nguyên bào mạch có nguồn gốc từ trung bì. Cơ chế chính xác của quá trình này hiện chưa rõ. Tuy nhiên, điều rõ ràng là đây là một quá trình đòi hỏi sự tương tác phức tạp và trình diện của nhiều yếu tố tăng trưởng khác nhau. Qua nghiên cứu trong mô hình chuột, rõ ràng là trình diện và kích hoạt liên tục các phối tử và thụ thể rất quan trọng đối với tập hợp tế bào nội mô và phát triển thành những cấu trúc mạch máu trưởng thành. Khiếm khuyết bất kỳ các thụ thể hay các phối tử này sẽ dẫn đến chết trước khi sinh hoặc bất thường mạch máu cho bào thai (Bảng 6-2).

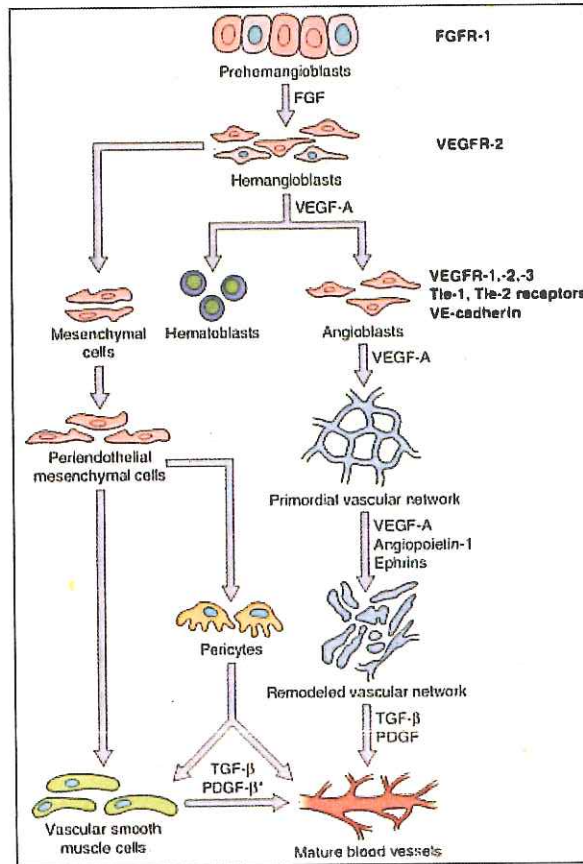
Angiogenesis là phát triển các mạch máu mới từ những mạch máu đã có từ trước. Cần phải tích cực tiến hành nghiên cứu cặn kẽ về quá trình này bởi sự liên quan mật thiết của nó trong việc chữa lành vết thương và phát triển khối u và di căn. Ở da, sự hình thành mạch đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh lý, như u máu, chứng giãn

mao máu, di căn của khối u ác tính như u hắc tố bào và trong các bệnh như bệnh vẩy nến, xơ cứng bì.

Với một vài ngoại lệ, bình thường các tế bào nội mô mạch máu ở người trưởng thành không hoạt động. Tuy nhiên, khi được kích hoạt bởi các yếu tố thúc đẩy tạo mạch, chúng có thể trải qua sự tăng sinh nhanh chóng và thông qua một loạt các quá trình được phối hợp và điều tiết chặt chẽ để biến thành mạch máu trưởng thành. Khởi đầu quá trình là kích hoạt các tế bào nội mô và kích hoạt tiếp theo là các tế bào xung quanh mạch máu, đặc biệt là tế bào quanh mạch. Các tế bào nội mô có thể được kích hoạt thông qua liên kết các thụ thể tyrosine kinase của chúng bằng các yếu tố tạo mạch như VEGF. Men tiêu protein (proteolytic) sau đó được tiết ra bởi sự kích hoạt tế bào nội mô. Các protease này tác động lên chất nền xung quanh, dẫn đến việc giải phóng các protein của chất nền bị liên kết và không hoạt động trước đó, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), khi đó thúc đẩy quá trình hình thành mạch. Protease cũng làm tan rã lớp màng đáy mà bình thường các tế bào nội mô thường dính vào, cho phép các tế bào nội mô di chuyển theo hướng kích thích hình thành mạch. Sự di chuyển được hỗ trợ, ít nhất là một phần, bởi sự gia tăng thụ thể trên bề mặt màng tế bào của các thành viên trong gia đình integrin của các phân tử kết dính.

Integrins là một nhóm thụ thể của tế bào kết dính bao gồm những liên kết không cộng hóa trị alpha và beta. Các integrins liên quan đến sự hình thành mạch đã được nghiên cứu chi tiết nhất và dường như rất quan trọng đối với quá trình hình thành mạch (Bảng 6-3). Các nghiên cứu *in vitro* cũng chỉ ra rằng E-selectin – thành viên của họ thụ thể bám dính và VCAM-1 – một thành viên của siêu họ gien immunoglobulin, có thể đóng vai trò trong sự hình thành ống mao mạch và sự di chuyển của tế bào nội mô.

Tế bào quanh mạch hiện diện trong và xung quanh các vị trí mà các tế bào nội mô di chuyển được kích hoạt cùng với sự mọc mầm các tế bào nội mô. Những tế bào quanh mạch này tăng sinh và hình thành những dây. Các khoảng trống phát triển bên trong các dây khi các quá trình tế bào nội mô tách ra và cuối cùng là một ống mạch máu được tạo ra. Ống mạch máu này cuối cùng sẽ hợp nhất với mạch máu đã có trước. Đầu mút của mao mạch mọc mầm hợp nhất với đầu mút của tế bào nội mô kế cận từ đó tạo nên quai mao mạch mới. Các mạch máu mới được phát triển sau đó trải qua một quá trình tái tổ chức và tái cấu trúc để hình thành các vi mạch lớn hơn và thông nối với các mạch máu trước đó. Sự thoái triển của một số mạch mới được hình thành đã xảy ra và điều này dường như là một phần bình thường của quá trình hình thành mạch. Các tế bào nội mô có thể phân hủy hoặc tắc nghẽn, dẫn đến tan rã sau đó của mạch mới được hình thành.



Hình 6-6. Quá trình tạo mạch và hình thành mạch máu trong giai đoạn phôi thai

(FGFR Fibroblast growth factor receptor: Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi; FGF Fibroblast growth factor: Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi; VEGF Vascular endothelial growth factor: Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu; VEGFR Vascular endothelial growth factor receptor: Thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu; TGF Transforming growth factor, Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng; PDGF Platelet-derived growth factor: Yếu tố tăng trưởng tiểu cầu; * Được tiết bởi tế bào nội mô). (Nguồn: "Dermatology, 2018").

Như đã đề cập ở trên, quá trình hình thành mạch rất phức tạp và có nhiều giai đoạn. Nhiều giai đoạn này vẫn còn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng một điều hiển nhiên là chúng được kiểm soát bởi những tín hiệu kích thích và ức chế. Nhiều yếu tố điều hòa quá trình hình thành mạch máu đã được nhận biết và mô tả. Những yếu tố thúc đẩy sự hình thành mạch máu có thể trực tiếp hay gián tiếp. Điều hòa trực tiếp dương tính có khả năng tạo ra sự tăng sinh của các tế bào nội mô và/hoặc sự di chuyển của chúng trong *in vitro*. Những tín hiệu gián tiếp có thể không gây ra sự tăng sinh trong *in vitro*, nhưng lại gây ra sự hình thành mạch ở *in vivo*, chúng có thể gây ra sự phóng thích của những tín hiệu trực tiếp

hoặc hoặc có thể đồng kích hoạt trước khi phát huy tác dụng. Các đặc điểm của một số chất thúc đẩy sự hình thành mạch máu sẽ được đề cập ở phần sau đây.

Bảng 6-3. Các phân tử dính tế bào quan trọng của quá trình hình thành mạch

Integrins
$\alpha v \beta 5$
$\alpha v \beta 3$
$\alpha 5 \beta 1$
$\alpha 2 \beta 1$
E-selectin
Vascular cell adhesion molecule -1

7. YẾU TỐ ĐIỀU HÒA QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH MẠCH MÁU

7.1. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi

Yếu tố tạo mạch đầu tiên được phân lập là yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi. Đây là protein 18 kDa có khả năng tạo mạch trong cơ thể, cũng như là một yếu tố gây phân chia tế bào nội mô và hóa ứng động mạnh trong *in vitro*. Nó kích thích các tế bào cơ trơn và gây ra sự nảy mầm của tế bào nội mô và hình thành ống mạch máu. Peptide này được lưu trữ trong các tế bào, nhưng cũng có thể được tìm thấy ở dạng liên kết, không hoạt động trong chất nền bao quanh mạch máu

7.2. Yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô mạch máu

Ban đầu được xem như một chất trung gian của tính thấm của mạch máu, VEGF là một yếu tố tạo mạch trực tiếp chuyên biệt cho các tế bào nội mô. Glycoprotein 40-50-kDa này được tiết ra ở một số dạng đồng phân. VEGF phát huy tác dụng phân bào hoặc tạo mạch của nó thông qua liên kết với một trong hai tyrosine kinase thụ thể đặc hiệu tế bào nội mô. VEGF gây ra sự bài tiết yếu tố von Willebrand từ tế bào nội mô và chất kích hoạt plasminogen và nó giúp tăng cường tính thấm của mạch máu. Điều thú vị, VEGF được tiết ra bởi một số tế bào khối u và việc sản xuất nó được điều chỉnh để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy. Tế bào tạo sừng được biết đến là nơi sản xuất VEGF và mức độ tăng của phân tử này đã được tìm thấy trong da trong suốt quá trình lành vết thương. Hơn nữa, VEGF được biểu hiện quá mức trong bệnh vảy nến, một tình trạng đặc trưng bởi tăng sản thượng bì và tân tạo mạch. VEGF rất quan trọng đối với quá trình tạo mạch trong phôi cũng như sự hình thành mạch ở người trưởng thành. Các nghiên cứu trên chuột đã chứng minh rằng mức ngưỡng của phân tử này là cần thiết để sự tạo mạch máu xảy ra trong phôi.

7.3. Các yếu tố thúc đẩy sự hình thành mạch máu khác

Yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô có nguồn gốc tiểu cầu là một peptide có thể phát huy tác dụng của nó thông qua việc kích hoạt các tế bào xung quanh các vi mạch máu. Chuyển đổi chức năng của yếu tố tăng trưởng B như một yếu tố tạo mạch gián tiếp bằng cách thu hút các tế bào đơn nhân, sau đó giải phóng các yếu tố tạo mạch khác. Angiogenin là một protein 14 kDa gây ra sự hình thành mạch *in vivo* và dường như rất cần thiết cho quá trình tân tạo mạch. Các yếu tố thúc đẩy sự hình thành mạch máu được liệt kê trong bảng 6-4.

7.4. Các yếu tố ức chế sự hình thành mạch máu

Angiostatin và endostatin lần lượt là các phân đoạn plasminogen và collagen XVIII. Những đoạn protein này đã được chứng minh là yếu tố chống hình thành mạch mạnh và có thể ức chế sự tăng sinh tế bào nội mô trong ống nghiệm. Hai protein chống hình thành mạch khác, cả hai đều có nguồn gốc từ tiểu cầu, là thrombospondin và yếu tố tiểu cầu 4. Chúng ức chế di chuyển tế bào nội mô và tăng sinh trong ống nghiệm. Các chất ức chế hình thành mạch khác được liệt kê trong bảng 6-4.

Bảng 6-4. Các yếu tố điều hòa quá trình hình thành mạch máu

<p>Yếu tố thúc đẩy:</p> <ul style="list-style-type: none"><i>Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi</i><i>Angiogenin, Oncostatin M, Interleukin-8</i><i>Yếu tố tăng trưởng thượng bì gắn heparin</i><i>Yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô có nguồn gốc từ tiểu cầu</i><i>Yếu tố tăng trưởng nhau thai</i><i>Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (alpha và beta)</i><i>Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu/tính thấm mạch máu</i> <p>Yếu tố ức chế:</p> <ul style="list-style-type: none"><i>Angiostatin</i><i>Endostatin</i><i>Interferon-γ</i><i>Interleukin 12</i><i>Platelet factor 4</i><i>Thrombospondin</i>

8. KẾT LUẬN

Mặc dù vẫn còn nhiều điều chưa được biết, nhưng với kiến thức về tính đặc hiệu của các tế bào nội mô ở da, sẽ có thể giải thích các biểu hiện lâm sàng và phát triển liệu pháp điều trị nhắm trúng đích vào tế bào này. Can thiệp vào các trình diện phân tử bề mặt tế bào nội mô da có thể là một biện pháp giảm viêm không mong muốn trên da hoặc ngăn chặn các quá trình xâm nhập như u tế bào lympho T ở da, mà không ảnh hưởng đến phản ứng của cơ thể trong các hệ cơ quan khác. Cuối cùng, khám phá mới thú vị trong lĩnh vực hình thành mạch đã dẫn đến một cách tiếp cận mới để điều trị khối u đặc ác tính và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Michael Detmar, Satoshi Hiraoka (2018), “Vascular Biology”, *Dermatology*, Elsevier Limited, 4th ed, pp. 1775 – 1785.
2. Omar P. Sangüeza, Luis Requena (2006), “Embryology, Anatomy, and Histology of the Vasculature of the Skin”, *Pathology of Vascular Skin Lesions*, Humana Press, pp. 1 – 6.
3. Peter Petzelbauer, Robert Loewe, Jordan S. Pober (2012), “Endothelium in inflammation and angiogenesis”, *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*, The McGraw-Hill Companies, 8th ed, vol. 2, pp. 1986 – 2002.
4. Sareeta Singh, Robert A. Swerlick (2001), “Structure and function of the cutaneous vasculature”, *The Biology of the Skin*, The Parthenon Publishing Group, pp. 177 – 189.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Yếu tố chủ yếu trong thúc đẩy quá trình tạo mạch máu của da là?

- a. Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng
- b. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
- c. Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu
- d. Yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu

Câu 2. Quá trình hình thành mạch giữ vai trò quan trọng trong những bệnh da nào?

- a. Bệnh chàm
- b. Bệnh vẩy nến
- c. Bệnh mày đay
- d. Bệnh u mạch phẳng

Đa liễu cơ bản

Câu 3. Thể glomus thường được tập trung nhiều ở vùng nào của cơ thể?

- a. Lòng bàn tay, bàn chân
- b. Vùng cực xa của cơ thể
- c. Quanh nang lông, tuyến bã
- d. Vùng hậu môn, sinh dục

Câu 4. Dấu hiệu giọt sương máu trong nghiệm pháp Brocq được giải thích là do tổn thương nào sau đây?

- a. Tổn thương mao mạch lớp thượng bì
- b. Tổn thương đám rối mạch máu nông
- c. Tổn thương quai mao mạch ở nhú bì
- d. Tổn thương đám rối mạch máu sâu

Câu 5. Tình trạng các mạch máu tăng sinh gặp trong bệnh?

- a. U máu
- b. Bệnh chàm
- c. U mạch phẳng
- d. Viêm mao mạch

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA LÔNG TÓC MÓNG

BS. CKI. Lê Minh Phúc

Mục tiêu học tập

- Trình bày được cấu trúc và chức năng của lông tóc.
- Trình bày được chu trình phát triển của lông tóc.
- Trình bày được cấu trúc và chức năng của móng.
- Giải thích được một số biểu hiện bất thường liên quan đến rối loạn cấu trúc lông tóc móng.

1. MỞ ĐẦU

Phần phụ của da bao gồm lông, tóc, móng với những vai trò khác nhau trong chức năng tổng thể của da. Lông, tóc, móng là các cấu trúc biểu mô cứng nhất có nguồn gốc từ thượng bì của da và có đặc tính đổi mới thường xuyên. Các phần phụ này đảm nhận nhiều chức năng của cơ thể như bảo vệ, điều hòa nhiệt độ, cảm giác, thẩm mỹ...

2. LÔNG TÓC

2.1. Phân loại

Có hai loại lông (tóc) được phân biệt dựa vào kích thước, đó là lông tận (terminal hair) và lông tơ (vellus hair).

Lông tận có đường kính lớn hơn 60 μm , có màu và có một lõi tủy ở trung tâm. Thời gian của giai đoạn phát triển quyết định chiều dài của lông. Sợi tóc có thể phát triển dài hơn 100 cm. Hành (bulb) của lông tận trong giai đoạn phát triển nằm ở lớp hạ bì. Lông tận bao gồm tóc, lông mày và lông mi.

Lông tơ có đường kính nhỏ hơn 30 μm , không màu và không có lõi tủy ở trung tâm. Chiều dài của lông tơ thường ngắn hơn 2 cm. Hành của lông tơ trong giai đoạn phát triển nằm ở lớp bì lưới. Lúc dậy thì lông tơ ở vùng sinh dục, thân, nách, quai hàm chuyển thành lông tận dưới ảnh hưởng của hormone giới tính.

2.2. Cấu tạo

Cấu tạo của lông tóc bao gồm hai phần, đó là thân và nang. Trong đó, thân là phần lộ ra ngoài da và nang là phần chìm trong da (Hình 7-1).

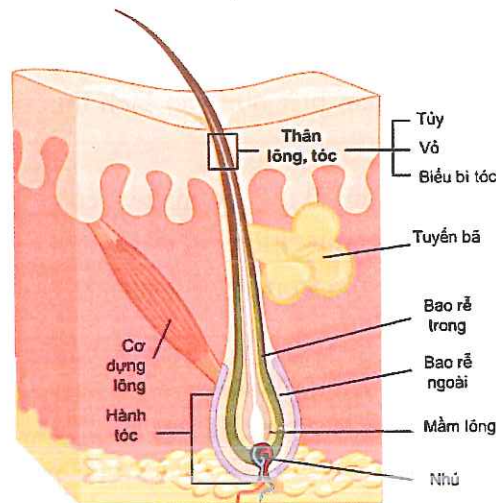
Nang có cấu tạo gồm phần trên cố định và phần dưới tái tạo mới theo mỗi chu kì phát triển lông tóc. Phần trên của nang lông tóc bao gồm phễu (infundibulum) và eo (isthmus).

Thân là thành phần phát triển dài ra từ sự biệt hóa nhanh chóng của tế bào tạo sừng ở hành lông tóc với tỉ lệ biệt hóa cao nhất trong cơ thể (tế bào gốc phân chia mỗi 23 – 72 giờ). Các tế bào của sợi lông tóc tương lai nằm ở đỉnh nhú bì và sẽ tạo thành tủy, vỏ, biểu bì của thân. Biểu bì bao phủ toàn bộ sợi lông tóc nhưng không có ở vùng ngọn. Bên trong biểu bì có chứa sắc tố. Sự toàn vẹn và đặc tính của biểu bì được phản ánh qua bề mặt lông tóc. Phần vỏ được sắp xếp ở dạng những cấu trúc giống sợi cáp lớn gọi là vi sợi (microfibril).

Cấu trúc cắt ngang của sợi lông tóc từ ngoài vào trong gồm có 6 thành phần, bao gồm vỏ mô liên kết (connective tissue sheath), bao rễ ngoài (outer root sheath-ORS), bao rễ trong (inner root sheath-IRS), biểu bì (cuticle), vỏ thân (shaft cortex) và tủy thân (shaft medulla). Bao rễ ngoài là phần liên tục với thượng bì ở vùng phễu và liên tục xuống dưới đến hành lông tóc. Tế bào của bao rễ ngoài thay đổi đáng kể xuyên suốt nang lông tóc. Đi từ trên xuống bao rễ ngoài lớn dần và chứa nhiều glycogen hơn. Ở hành lông tóc, bao rễ ngoài chỉ bao gồm 1 lớp đơn tế bào phẳng dẹt.

Bao rễ trong kéo dài từ hành đến vùng eo và bao gồm 4 lớp từ ngoài vào trong, đó là lớp Companion, lớp Henle, lớp Huxley và biểu bì vỏ trong.

Hành lông tóc chứa tế bào gốc phân chia mỗi 23 – 72 giờ, nhanh hơn bất kì tế bào nào trong cơ thể.



Hình 7-1. Cấu trúc lông tóc

Cấu trúc của lông tóc bao gồm hai phần, đó là thân tóc và nang tóc (eo, phễu và phần dưới). Từ ngoài vào trong, lông tóc có cấu tạo từ 6 thành phần, đó là vỏ mô liên kết, bao rễ ngoài, bao rễ trong, biểu bì tóc, vỏ thân sợi tóc và tủy thân sợi tóc. (Bản quyền của Fancy Tapis, ID: 1358608064)

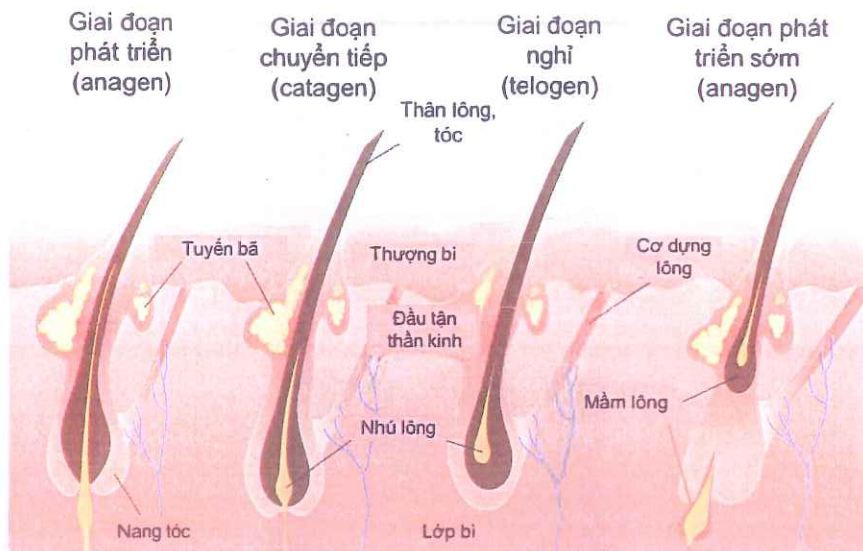
2.3. Chu kì phát triển nang lông tóc

Lông tóc phát triển dài ra với tốc độ 0,37 – 0,44 mm mỗi ngày, tương đương 1cm mỗi tháng. Chu kì phát triển nang lông tóc bao gồm 3 giai đoạn, đó là giai đoạn phát triển, giai đoạn chuyển tiếp và giai đoạn nghỉ (Hình 7-2).

Giai đoạn phát triển (anagen) là giai đoạn quyết định chiều dài của lông tóc, vì vậy nó khác nhau tùy vị trí cơ thể. Tóc da đầu có giai đoạn phát triển kéo dài nhất, khoảng 2 – 8 năm. Giai đoạn phát triển ở những vị trí khác thì ngắn hơn, chẳng hạn như chân là 5 – 7 tháng, tay là 1,5 – 3 tháng, lông mi là 1 – 6 tháng và ngón tay là 1 – 3 tháng. Lông tóc có đặc điểm phát triển không đồng bộ, chỉ khoảng 90 – 93% tóc tồn tại ở giai đoạn này.

Giai đoạn chuyển tiếp (catagen) thường kéo dài khoảng hai tuần và 3% tóc ở giai đoạn này. Thời gian của giai đoạn chuyển tiếp ít thay đổi. Trong giai đoạn này, sự phát triển chậm lại, bao rế ngoài co rút lại và gắn vào chân tóc tạo thành sợi tóc hình dùi trống (club hair), không còn máu nuôi dưỡng.

Giai đoạn nghỉ (telogen) thường kéo dài khoảng 3 tháng với khoảng 1% tóc ở giai đoạn này. Tóc ở giai đoạn này có một chất đặc khô màu trắng ở chân tóc. Trung bình tóc có thể rụng khoảng 50 – 100 sợi mỗi ngày.



Hình 7-2. Chu kì phát triển nang lông lông tóc

Nang lông tóc phát triển theo ba giai đoạn lần lượt là giai đoạn phát triển, giai đoạn chuyển tiếp và giai đoạn nghỉ. (Bản quyền của Lemberg Vector studio, ID: 500460820)

2.4. Chức năng

Lông tóc có nhiều chức năng, bao gồm điều hòa thân nhiệt (giữ ấm), truyền thông tin cảm giác. Ngoài ra, nó hoạt động như một rào cản đối với các vật lạ. Lông tóc còn là một phần quan trọng của vẻ bề ngoài và tạo ra bản sắc giới tính.

2.5. Bất thường lông tóc liên quan đến rối loạn cấu trúc và chu kì phát triển

- Rối loạn chu trình lông tóc: rụng tóc telogen (telogen effluvium) là kiểu rụng tóc lan tỏa phổ biến, nang tóc sớm đi vào pha nghỉ; rụng tóc do androgen (androgenetic alopecia) (Hình 7-3).

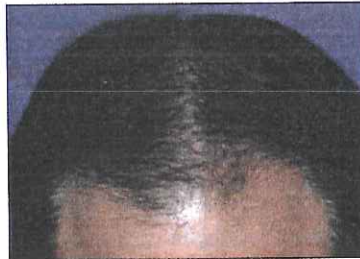
- Chuyển đổi nang lông không theo mong muốn: bất thường chuyển lông tơ thành lông tận và ngược lại trong rụng tóc androgen, rậm lông, ...

- Khiếm khuyết tái tạo nang lông (tổn thương tế bào gốc): rụng tóc có sẹo trong lichen phẳng nang lông (lichen planopilaris), rụng tóc do kéo tóc (traction alopecia).

- Rụng tóc do viêm, tự miễn: rụng tóc từng vùng (Hình 7-4), lupus đỏ, viêm nang tóc.

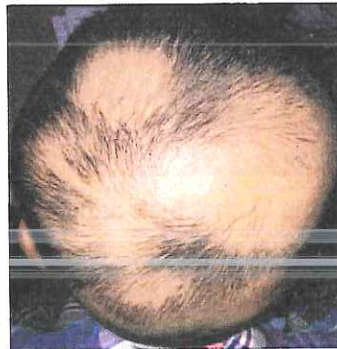
- Khiếm khuyết cấu trúc thân tóc: tóc hạt cườm (monilethrix).

- Dạng phối hợp.



Hình 7-3. Rụng tóc androgen ở nam

Rụng tóc với da đầu sạch, không sẹo, tập trung ở vùng đỉnh đầu và trán-thái dương



Hình 7-4. Rụng tóc từng vùng

Nhiều mảng rụng tóc kích thước khoảng 3x5cm, da đầu sạch, không đỏ, không sẹo. (Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung)

3. MÓNG

3.1. Chức năng

Móng có nhiều chức năng tương đối hữu ích với cuộc sống hằng ngày, đặc biệt là chức năng thẩm mỹ. Móng giúp bảo vệ phần xa của ngón và giúp cầm nắm vật thể nhỏ. Ngoài ra, móng cũng được sử dụng để cào gãi và tắm rửa, cũng như là vũ khí bảo vệ tự nhiên có hiệu quả.

3.2. Cấu tạo

3.2.1. Thành phần cấu tạo

Thành phần cấu tạo của móng bao gồm chất sừng (keratin), lipid, nước và yếu tố vi lượng (sắt, kẽm, can-xi). Móng cứng khỏe là nhờ thành phần protein của chất sừng giàu cystein và dẻo nhờ thành phần nước. Chất sừng của móng sắp xếp theo hướng ngang, vì vậy móng thường sẽ bị gãy theo chiều ngang hơn là chiều dọc. Nước bình thường chiếm 18% đĩa móng. Tuy nhiên, tỉ lệ này thay đổi rất nhiều vì móng xốp cho phép nó giữ hay mất nước nhanh chóng. Móng mất nước nhanh hơn khi dài ra. Khi tỉ lệ nước của móng thấp hơn 18% thì móng sẽ giòn hơn, còn khi trên 30% thì móng đục và mềm. Lipid chiếm tỉ lệ dưới 5%, chủ yếu là cholesterol. Thành phần này chịu ảnh hưởng của hormone và giảm sau khi mãn kinh.

3.2.2. Cấu trúc

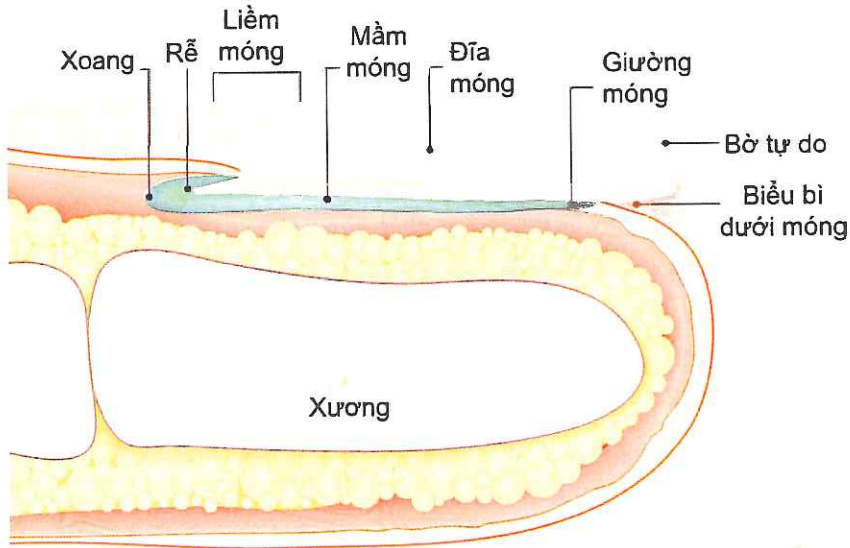
Đĩa móng (nail plate) là cấu trúc sừng hóa hoàn toàn và được tạo ra mới suốt cuộc đời. Đĩa móng được tạo ra từ mầm móng thượng bì và gắn chặt với giường móng (nail bed). Vùng gần và hai bên của đĩa móng được bao quanh bởi nếp móng (nail fold). Ở đầu tận cùng của ngón, đĩa móng phân tách với mô bên dưới ở biểu bì dưới móng. Đĩa móng có hình chữ nhật, trong mờ và trong suốt, cong cả theo chiều dọc và ngang, đặc biệt là móng chân. Bề mặt đĩa móng trơn láng, nhưng thường có những sọc dọc nhẹ tăng dần theo tuổi. Hình dạng của những sọc này có thể dùng để giám định pháp y. Đĩa móng có màu hồng đồng nhất, ngoại trừ ở bờ tự do thì màu trắng. Màu hồng của đĩa móng là do mạch máu ở giường móng.

Phần gần của móng tay, đặc biệt là ngón cái, có một vùng màu hơi trắng mờ, hình bán nguyệt, gọi là liềm móng (lunula). Đây là phần nhìn thấy được của mầm móng. Ở vùng này, đĩa móng gắn với thượng bì bên dưới một cách lỏng lẻo.

Trên 90% móng tay có một dải ngang mỏng màu trắng ở phần xa (onychocorneal band), kích thước 1 – 1,5 mm. Đây là màng chắn bảo vệ, cho nên bất thường vùng này dẫn đến tách rời đĩa móng và giường móng.

Da liễu cơ bản

Đĩa móng dày dần từ bờ gần đến bờ xa. Móng tay mỏng hơn, trung bình là 0,6 mm ở nam và 0,5 mm ở nữ. Độ dày của móng tăng dần theo tuổi, nhất là 20 năm đầu. Độ dày này phụ thuộc vào chiều dài của mầm móng và giường móng. Móng mỏng thường do bất thường mầm móng, trong khi móng dày thì do bất thường giường móng.



Hình 7-5. Cấu trúc móng

Cấu trúc móng bình thường với các thành phần chính là đĩa móng, giường móng, mầm móng và các nếp móng. (Bản quyền của Designua, ID: 1026317005)

Nếp móng gần (proximal nail fold) là một nếp da, phần lưng (dorsal) có cấu tạo giống da phần lưng ngón nhưng mỏng hơn và không có đơn vị nang lông tuyến bã, phần dưới (ventral) không thể nhìn thấy từ bên ngoài. Lớp sừng của nếp móng gần tạo thành biểu bì trên móng (cuticle) được gắn chặt với đĩa móng nông và ngăn sự tách rời đĩa móng khỏi nếp móng. Sự toàn vẹn của biểu bì trên móng là cần thiết cho sự ổn định ở vùng này. Lớp bì của nếp móng gần có rất nhiều mao mạch máu chạy song song với bề mặt da, có thể quan sát dễ dàng dưới kính hiển vi. Hình thái học của mao mạch ở nếp móng gần biến đổi trong các bệnh mô liên kết.

Mầm móng (nail matrix) là một cấu trúc thượng bì đặc biệt nằm trên phần giữa của đốt ngón xa. Trên mặt cắt dọc mầm móng có hình chữ V, gồm phần gần và phần xa. Tế bào tạo sừng của mầm móng phân chia ở lớp đáy và không có lớp hạt. Quá trình trưởng thành và biệt hóa của tế bào tạo sừng ở mầm móng không theo hướng thẳng đứng như ở thượng bì, mà theo hướng xiên.

Tế bào hắc tố (melanocyte) ở mầm móng thường không hoạt động nên không phát hiện được trên mô bệnh học. Tuy nhiên nó có men cần cho việc sản xuất hắc tố (melanin), và tái hoạt động dưới một số tình trạng sinh lý và bệnh lý, tạo ra sắc tố dạng dải hay

khuyết tán ở móng, thường gặp ở người da đen và người Nhật. Tế bào hắc tố không hoạt động (không có men) hiện diện thưa thớt ở mầm móng và giường móng, còn tế bào hắc tố hoạt động thì nằm ở mầm móng xa.

Giường móng (nail bed) kéo dài từ bờ xa của liềm móng đến dải bì móng (onychodermal band) và có thể được nhìn thấy rõ qua đĩa móng. Thượng bì của giường móng mỏng và gồm 2 – 5 lớp tế bào, gắn với đĩa móng rất chặt. Giường móng tạo ra khoảng 1/5 đĩa móng.

Biểu bì dưới móng (hyponychium) là khoảng giữa giường móng và rãnh xa, nơi đĩa móng tách ra khỏi lưng đốt ngón.

Lớp bì không có nang lông tuyến bã. Móng không có lớp hạ bì. Sự định hướng theo chiều dọc của mao mạch máu trong rãnh giường móng giải thích cho sự xuất huyết giường móng theo dạng đường.

Mạch máu và thần kinh của móng có rất nhiều, bắt nguồn từ động mạch ngón bên. Mạch máu chạy dọc hai bên ngón, với phần nhánh nuôi dưỡng mầm móng và nếp móng gần và phần cung nuôi dưỡng mầm móng và giường móng. Thần kinh cảm giác chạy dọc mạch máu.

3.3. Sự phát triển của móng

Móng phát triển trong suốt cuộc đời người. Móng tay dài nhanh hơn móng chân, trung bình khoảng 3 mm mỗi tháng đối với móng tay và 1 mm với móng chân. Do đó, để có móng mới hoàn toàn thì cần 100 – 180 ngày (sáu tháng). Khi rút đĩa móng ra thì cần 40 ngày để móng mới mọc dần từ nếp móng gần và 120 ngày nữa để mọc dài ra đến đầu ngón. Thời gian cần để tái tạo mới móng chân là 12 – 18 tháng.

Tỉ lệ phát triển móng khác nhau giữa mỗi người và khác nhau giữa các ngón trên cùng một người. Tỉ lệ này do tế bào ở mầm móng quyết định và bị ảnh hưởng bởi một số tình trạng sinh lý và bệnh lý. Tỉ lệ này chậm lúc sinh, sau đó tăng dần, tối đa lúc 20 – 30 tuổi và sau 50 tuổi thì giảm đáng kể.

Những tình trạng làm móng phát triển chậm bao gồm bệnh hệ thống, rối loạn dinh dưỡng, bệnh mạch máu và thần kinh ngoại biên, thuốc ức chế phân bào. Móng phát triển nhanh hơn trong thai kì, vảy nến, chấn thương móng, sử dụng retinoid hay itraconazole.

3.4. Bất thường liên quan đến rối loạn cấu trúc móng

Bảng 7-1. Bất thường liên quan đến rối loạn cấu trúc móng

Mảnh móng gần (Hình 7-6)	<ul style="list-style-type: none">• Đường Beau• Móng rỗ• Sọc dọc• Rãnh dọc
Mảnh móng xa	Móng trắng thật sự
Mảnh móng gần và xa	<ul style="list-style-type: none">• Bờ xa lõm• Gãy móng gần• Móng sắc tố
Giường móng	<ul style="list-style-type: none">• Móng đỏ dọc• Ly móng• Xuất huyết dạng đường• Móng trắng thoáng qua
Giường móng và biểu bì dưới móng (Hình 7-7)	Dày sừng dưới móng
Nếp móng gần	<ul style="list-style-type: none">• Viêm quanh móng• Hồng ban và xuất huyết quanh móng



Hình 7-6. Bất thường mảnh móng gần
Biểu hiện móng rỗ trên toàn bộ móng tay.



Hình 7-7. Bất thường giường móng và biểu bì dưới móng
Biểu hiện tăng sừng dưới móng ở tất cả móng tay.

4. KẾT LUẬN

Lông tóc là cấu trúc phức tạp phát triển theo chu kì và có chức năng bảo vệ, thẩm mỹ, cảm giác. Bất thường các thành phần cấu trúc lông tóc dẫn đến nhiều rối loạn khác nhau, đặc biệt là các dạng rụng tóc.

Móng là cấu trúc sừng hóa tái tạo mới suốt đời, có chức năng cảm giác, thẩm mỹ, bảo vệ. Bất thường thành phần cấu trúc móng tạo ra những biểu hiện lâm sàng khác nhau gặp trong bệnh lý tại chỗ cũng như toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goldsmith Lowell A., Katz Stephen I. (2008), *Fitzpatrick's Textbook of Dermatology*, McGrawhill, New York, 8th edition, pp.739 – 794.
2. Nardo Zaias (1980), *The nail in health and disease*, MTP Press Limited, Lancaster, England, 1st edition, pp.5 – 16.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Giai đoạn dài nhất trong chu trình phát triển tóc là giai đoạn nào?

- a. Giai đoạn chuyển tiếp
- b. Giai đoạn nghỉ
- c. Giai đoạn rụng tóc
- d. Giai đoạn phát triển

Câu 2. Thành phần cấu trúc nào của tóc tái tạo mới theo mỗi chu kỳ?

- a. Thân sợi tóc
- b. Eo nang tóc
- c. Phễu nang tóc
- d. Phần dưới nang tóc

Câu 3. Bất thường cấu trúc thân sợi tóc dẫn đến rối loạn nào?

- a. Rụng tóc androgen
- b. Tóc hạt cườm (monilethrix)
- c. Rụng tóc do tia xạ
- d. Rụng tóc từng vùng

Câu 4. Cấu trúc nào của móng tái tạo mới suốt đời?

- a. Đĩa móng
- b. Giường móng
- c. Nếp móng
- d. Biểu bì dưới móng

Câu 5. Bất thường mầm móng xa của móng gây ra biểu hiện lâm sàng nào?

- a. Móng rỗ
- b. Tầng sừng dưới móng
- c. Móng trắng thật sự
- d. Ly móng

CẤU TẠO VÀ CHỨC NĂNG CÁC TUYẾN Ở DA

BS. CKI. Lê Minh Phúc

Mục tiêu học tập

- Trình bày được cấu tạo và chức năng của tuyến mồ hôi.
- Phân biệt được những điểm khác nhau giữa các loại tuyến mồ hôi.
- Trình bày được cấu tạo và chức năng của tuyến bã.
- Giải thích được một số rối loạn thường gặp liên quan đến hoạt động của các tuyến ở da.

1. MỞ ĐẦU

Các tuyến ở da bao gồm tuyến mồ hôi và tuyến bã, có vai trò quan trọng trong quá trình sinh học của cơ thể. Tuyến mồ hôi giúp điều hòa thân nhiệt. Trong khi tuyến bã nhờn giúp da mềm, ức chế sự phát triển của vi khuẩn, có vai trò trong nội tiết và điều hòa miễn dịch. Các rối loạn liên quan đến các tuyến của da có thể gây ra những xáo trộn về hoạt động hàng ngày và hạn chế giao tiếp xã hội.

2. TUYẾN MỒ HÔI

2.1. Đặc điểm chung

Con người có từ 2 – 4 triệu tuyến mồ hôi phân bố khắp cơ thể, với tổng khối lượng tương đương một quả thận (100 gram). Hàng ngày tuyến mồ hôi ở người bình thường khoẻ mạnh có thể tiết ra đến 10 lít mồ hôi để đáp ứng với tình trạng hoạt động thể lực. Về chức năng, ngoài việc bài tiết nước và điện giải, tuyến mồ hôi còn bài tiết cả các kim loại nặng, thuốc, hợp chất hữu cơ và các đại phân tử.

2.2. Cấu tạo và chức năng

Có ba loại tuyến mồ hôi với đặc điểm cấu trúc, vị trí, chức năng và quá trình hình thành phát triển khác nhau (Bảng 8-1). Đó là tuyến tuyến mồ hôi nước, tuyến mồ hôi dầu và tuyến mồ hôi hỗn hợp. Tuyến mồ hôi nước bài tiết theo kiểu xuất tiết (eccrine), tuyến mồ hôi dầu bài tiết bằng cách mất một phần bào tương và màng tế bào hay còn gọi kiểu tiết cụt đầu (apocrine). Loại thứ ba mang đặc điểm của hai loại trên (apoecrine).

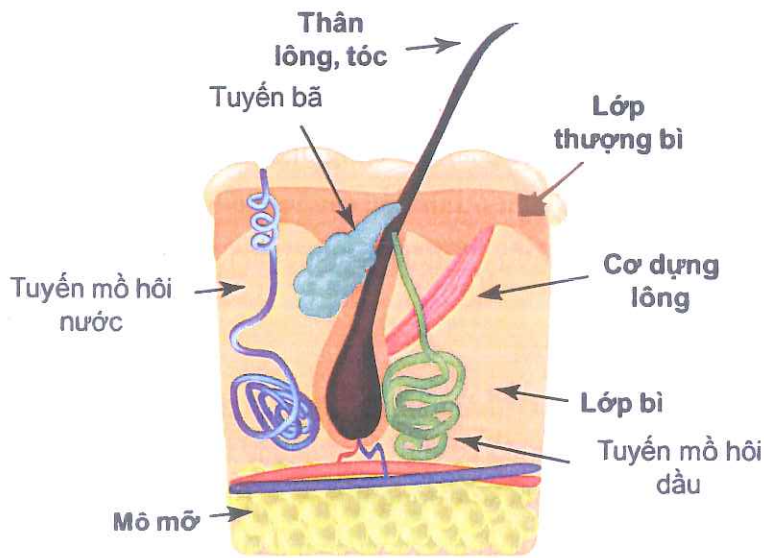
Da liễu cơ bản

Hoạt động của tuyến mồ hôi giúp duy trì thân nhiệt, ngăn ngừa sự tăng thân nhiệt trong quá trình vận động thể lực hoặc do nhiệt. Khi suy yếu quá trình này sẽ dẫn đến kiệt sức do nhiệt, đột quỵ do nhiệt, tăng thân nhiệt và tử vong.

Bảng 8-1. Đặc điểm cấu trúc và chức năng của các tuyến mồ hôi

TUYẾN	TUYẾN MỒ HÔI NƯỚC	TUYẾN MỒ HÔI DẦU	TUYẾN MỒ HÔI HỖN HỢP*
VỊ TRÍ	Toàn bộ cơ thể, nhiều nhất là lòng bàn tay và lòng bàn chân	Nách, sinh dục, quanh rốn, núm vú và quầng vú	Nách
HÌNH DẠNG	<ul style="list-style-type: none"> • Ống tuyến dài, thon mỏng đổ ra bề mặt da • Vùng chế tiết cuộn lại với lòng ống hẹp 	Ống dẫn ngắn, dày, đổ vào phần trên của nang lông	Giống ống tuyến mồ hôi nước
TẾ BÀO Ở VÙNG CHẾ TIẾT	Những tế bào chế tiết sáng màu, những tế bào tối màu và những tế bào biểu mô cơ	Tế bào biểu bì và tế bào biểu mô cơ	Vùng chế tiết với những đoạn giãn rộng và những đoạn không giãn
CHẤT DẪN TRUYỀN TÍN HIỆU	Sợi thần kinh giao cảm/acetylcholine	Không rõ hoặc có thể liên quan đến đồng vận thụ thể beta adrenergic	Sợi giao cảm/acetylcholine
PHÁT TRIỂN	<ul style="list-style-type: none"> • Xuất hiện ngay lúc sinh ra • Không liên hệ với nang lông-tuyến bã 	<ul style="list-style-type: none"> • Xuất hiện ngay lúc sinh ra • To ra và thực hiện chức năng khi dậy thì do tác dụng của nội tiết androgen • Liên quan đến nang lông 	<ul style="list-style-type: none"> • Có thể không xuất hiện trước khi dậy thì • Không liên hệ đến đơn vị nang lông-tuyến bã
CHỨC NĂNG	Điều hòa nhiệt độ	Không rõ/cảm xúc, giao tiếp khứu giác	Không rõ/có thể điều nhiệt

* Được tìm thấy ở vài nghiên cứu trên da vùng nách bình thường



Hình 8-1. Cấu trúc của tuyến mồ hôi

Tuyến mồ hôi nước (eccrine) có ống tuyến dài, mỏng, đổ ra bề mặt da. Trong khi tuyến mồ hôi dầu (apocrine) có ống tuyến ngắn, dày, đổ vào phần trên của nang lông. (Bản quyền của Timonina, ID: 626528498)

2.3. Các rối loạn thường gặp liên quan đến tuyến mồ hôi nước

Mồ hôi là dịch điện giải vô trùng chủ yếu chứa muối NaCl, kali và bicarbonate. Một số thành phần khác gồm có peptide kháng khuẩn (dermcidin), men ly giải protein, glucose, pyruvate, lactate, urea, ammonia, calcium, acid amin, yếu tố tăng trưởng thượng bì, cytokine và globulin miễn dịch. Một số hợp chất hữu cơ và kim loại nặng cũng bài tiết qua mồ hôi.

Chất lượng và số lượng của bài tiết qua mồ hôi rất thay đổi tùy theo yếu tố cảm xúc và kích thích từ môi trường. Do đó, kích thước của tuyến mồ hôi có thể thay đổi để phù hợp với mức độ hoạt động thể lực của mỗi người.

Những rối loạn do tiết mồ hôi thường xảy ra do nhiều nguyên nhân, bao gồm rối loạn trung tâm điều nhiệt tại não, thay đổi tại hạch giao cảm tuỷ sống hoặc rối loạn tại synapse trên tuyến mồ hôi.

2.3.1. Tăng tiết mồ hôi nguyên phát (primary hyperhidrosis)

Tình trạng này ảnh hưởng đến gần sáu triệu người trẻ tuổi trên toàn thế giới và ảnh hưởng nặng nề đến hoạt động hàng ngày cũng như giao tiếp xã hội. Cơ chế được biết là do tăng hoạt động của tuyến mồ hôi nước đáp ứng với kích thích nhiệt hoặc thần kinh.

Da liễu cơ bản

Tăng tiết mồ hôi do yếu tố thần kinh hay gặp ở lòng bàn tay, lòng bàn chân và nách. Tình trạng này không liên quan bất thường cấu trúc tuyến cũng như các bệnh lý tiềm ẩn đi kèm.

2.3.2. Giảm tiết mồ hôi (*hypohydrosis*)

Có thể do bẩm sinh hoặc mắc phải (xơ cứng bì, thuốc kháng cholinergic).

2.4. Các rối loạn thường gặp liên quan đến tuyến mồ hôi dầu

Chất tiết bình thường của tuyến mồ hôi dầu chứa rất ít dầu, không mùi và không màu, vô trùng, pH 5 – 6,5.

2.4.1. Mồ hôi mùi (*bromhidrosis*)

Mồ hôi có mùi thường gặp ở những người sau tuổi dậy thì. Mùa nóng ẩm tình trạng này thường nặng hơn nhiều. Vấn đề vệ sinh kém là yếu tố thuận lợi. Người ta nhận thấy tiền sử gia đình có liên quan ở một số trường hợp.

Mô bệnh học cho thấy sự tăng số lượng và hoạt động của tuyến. Cơ chế gây mùi khó chịu trong mồ hôi là do vi khuẩn bề mặt phân hủy gây thoái biến các sản phẩm bài tiết, đặc biệt vùng nách và sinh dục nơi có nhiều vi khuẩn gram dương *Corynebacterium*.

2.4.2. Mồ hôi có màu (*chromhidrosis*)

Đây là một tình trạng hiếm gặp, mạn tính, đặc trưng bởi mồ hôi có màu. Vùng nách và mặt là những vùng thường bị ảnh hưởng. Tình trạng này thường gặp sau khi vận động mạnh hoặc xúc cảm. Mồ hôi có thể có nhiều màu sắc khác nhau, như vàng, xanh lá, nâu hoặc đen. Nguyên nhân gây mồ hôi có màu là do lipofuscin có trong chất tiết. Nguyên nhân của việc xuất hiện chất này ở một số người hiện vẫn chưa rõ. Hiện chưa có điều trị dứt điểm và hiệu quả cho tình trạng này.

2.4.3. Tắc nghẽn (*apocrine miliaria* hay Fox-Fordyce disease)

Tắc nghẽn tuyến mồ hôi đa số gặp ở nữ, với 90% trường hợp. Bệnh khởi phát sau tuổi dậy thì, thường từ 13 đến 35 tuổi.

Nguyên nhân gây tắc nghẽn hiện không rõ. Bệnh tiến triển mạn tính, rất ít ghi nhận có hiện tượng thoái lui, nếu cào gãi nhiều có thể gây ra nhiễm trùng hoặc viêm nang lông.

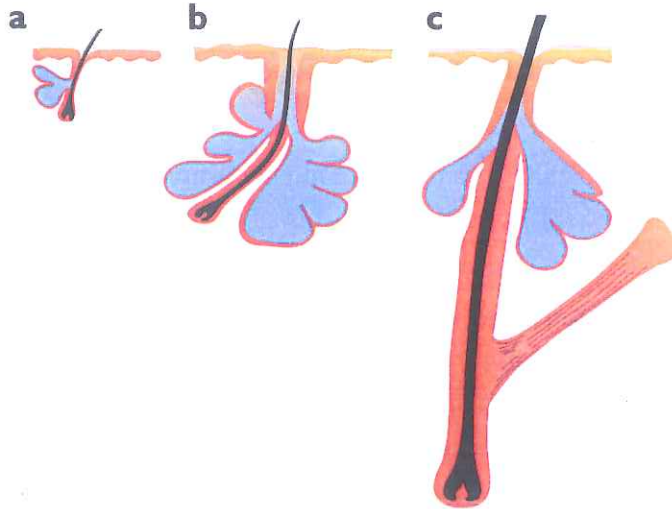
3. TUYẾN BÃ

3.1. Cấu tạo

Tuyến toàn hủy (holocrine) là hiện tượng tế bào tiết bã tan rã và xuất tiết chất nhờn khi chúng di chuyển vào lòng ống tuyến bã.

Tuyến bã có nhiều nhất ở vùng mặt, da đầu, ngực trên và lưng trên. Có ba loại tuyến bã, bao gồm nang lông tơ (*vellus follicle*), nang lông bã nhờn (*sebaceous follicle*) và nang

lông tận (terminal follicle) (Hình 8-2). Tuyến bã luôn đi kèm với nang lông; ngoại trừ ở những vị trí sau mí mắt (tuyến Meibomian), quầng vú phụ nữ (tuyến Montgomery), da qui đầu (tuyến Tyson), niêm mạc miệng và viền môi (hạt Fordyce).



Hình 8-2. Cấu trúc của các loại tuyến bã

Ba loại đơn vị nang lông tuyến bã bao gồm (a) nang lông tơ (vellus follicle), (b) nang lông bã nhờn (sebaceous follicle) và (c) nang lông tận (terminal follicle) đổ vào các ống nang lông tương ứng. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

3.2. Chức năng

Chất bã nhờn chứa các axit béo tự do, sáp (wax), sterol ester, triglyceride và squalene. Chất nhờn có chức năng giúp da và lông mềm mượt và chống mất nước.

Tuyến bã sản xuất chất nhờn và có nhiều chức năng sinh học, bao gồm chức năng nội tiết và điều hòa miễn dịch. Sản xuất chất bã nhờn là dấu hiệu nhạy cảm chỉ điểm cho hoạt động nội tiết liên quan đến androgen, tăng trong giai đoạn dậy thì và giảm đi sau khi trưởng thành (đặc biệt là phụ nữ sau mãn kinh).

Nang lông tuyến bã là vùng giàu các mầm vi sinh vật thường trú, bao gồm *Malassezia spp.*, *Staphylococcus epidermidis* và *Propionibacterium sp.* (*Cutibacterium sp.*). Mầm vi sinh vật này là yếu tố khiến chất bã nhờn có khả năng ức chế sự phát triển của vi sinh gây bệnh trên da.

Da liễu cơ bản

3.3. Rối loạn liên quan đến tuyến bã nhờn

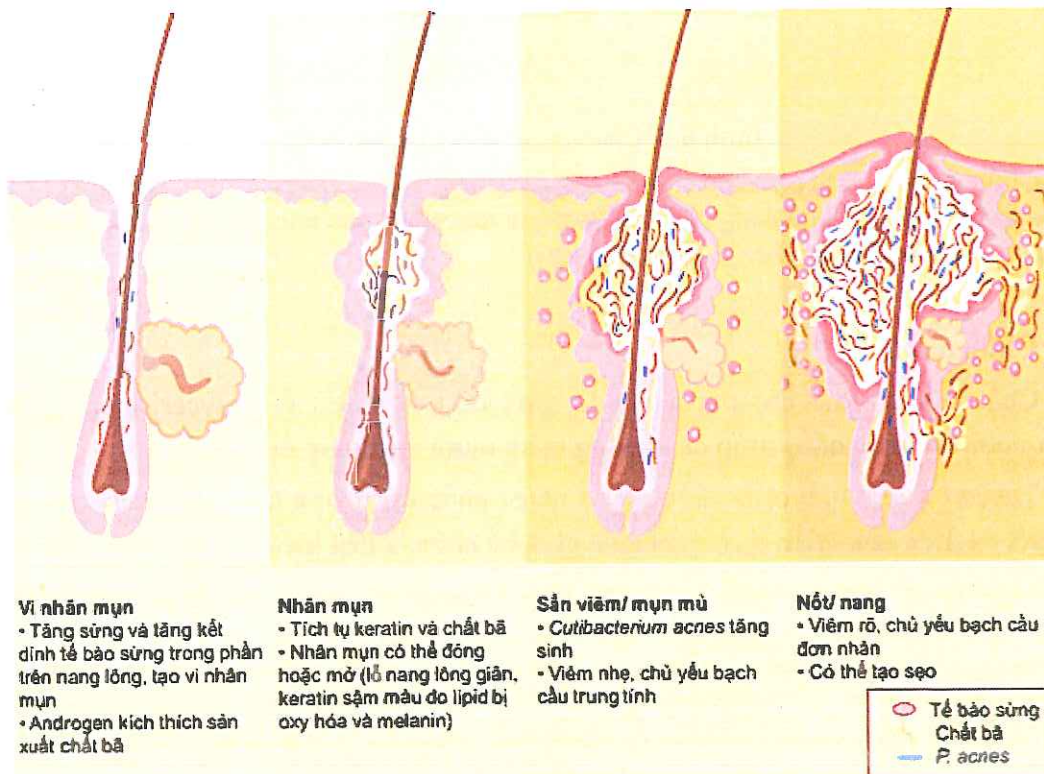
Hoạt động của tuyến bã nhờn chịu tác động của yếu tố di truyền và nội tiết.

Tốc độ tiết bã nhờn bình thường là 1 mg/10 cm² mỗi 3 giờ. Tốc độ này thay đổi trong một số bệnh lý. Giảm tiết nhờn khi tốc độ bài tiết nhỏ hơn 0,5 mg/10 cm² mỗi 3 giờ, thường gặp trong bệnh viêm da cơ địa. Ngược lại, tăng tiết nhờn khi tốc độ tiết trên 1,5 – 4 mg/10 cm² mỗi 3 giờ thì gặp trong bệnh viêm da tiết bã và mụn trứng cá.

Mụn trứng cá (acne vulgaris)

Mụn là rối loạn liên quan đến đơn vị nang lông-tuyến bã thường gặp nhất. Bệnh thường gặp ở lứa tuổi dậy thì. Biểu hiện lâm sàng gồm có nhân mụn, mụn mủ, sẩn, cục ở mặt, ngực và lưng.

Sinh bệnh học của mụn trứng cá bao gồm tác động của 4 yếu tố (Hình 8-3), đó là tăng sản thượng bì vùng nang lông, tăng tiết chất bã, quá trình viêm và sự hiện diện hoạt động của *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*).



Hình 8-3. Sinh bệnh học của mụn trứng cá
(Bản quyền của Rios Otavio, ID: 738224452)

4. KẾT LUẬN

Tuyến mồ hôi có hai loại chính là tuyến mồ hôi nước và tuyến mồ hôi dầu, phân bố ở khắp cơ thể. Tuyến mồ hôi nước có khả năng bài tiết mồ hôi rất lớn để giải phóng nhiệt trong quá trình hoạt động thể lực và tiếp xúc với môi trường nóng. Tăng tiết mồ hôi nguyên phát là bất thường tuyến mồ hôi nước hay gặp nhất, ảnh hưởng đến sinh hoạt và lao động. Còn bất thường tuyến mồ hôi dầu gây tình trạng mồ hôi có màu hay mùi khó chịu hay tắc nghẽn tuyến.

Tuyến bã nhờn rất cần thiết cho sự toàn vẹn cấu trúc và chức năng của da, cung cấp 90% lipid bề mặt. Rối loạn hoạt động của tuyến bã nhờn được đề cập nhiều nhất là trong sinh bệnh học mụn trứng cá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bologna Jean L., Jorizzo Joseph L. (2012), *Dermatology*, Elsevier Saunders, Amsterdam, 3rd edition, pp.580 – 587.
2. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz (2008), *Fitzpatrick's Textbook of Dermatology*, McGrawhill, New York, 8th edition, pp. 687 – 738.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Tuyến mồ hôi chịu ảnh hưởng của androgen là tuyến nào?

- a. Tuyến mồ hôi nước
- b. Tuyến mồ hôi dầu
- c. Tuyến mồ hôi hỗn hợp
- d. Tuyến toàn hủy

Câu 2. Nguyên nhân gây tăng tiết mồ hôi nguyên phát là gì?

- a. Bất thường cấu trúc tuyến
- b. Bệnh lý toàn thân tiềm ẩn
- c. Tình trạng cường androgen
- d. Tăng hoạt động đáp ứng với kích thích thần kinh.

Câu 3. Thân nhiệt tăng dẫn đến tình trạng nào sau đây?

- a. Giảm lưu lượng máu đến da
- b. Tăng hoạt động của tế bào hắc tố
- c. Tăng lưu lượng máu đến da

Da liễu cơ bản

d. Giảm hoạt động của tuyến mồ hôi

Câu 4. Loại tuyến hiện diện ở lòng bàn tay và lòng bàn chân là tuyến nào?

- a. Tuyến mồ hôi dầu
- b. Tuyến mồ hôi nước
- c. Tuyến mồ hôi
- d. Tuyến nội tiết

Câu 5. Mụn trứng cá là bệnh lý liên quan đến loại tuyến nào?

- a. Tuyến mồ hôi
- b. Tuyến bã nhờn
- c. Tuyến Meibomian
- d. Tuyến Tyson

HÌNH ẢNH VI THỂ

CẤU TRÚC DA BÌNH THƯỜNG

BS. CKI. Vương Thế Bích Thanh

Mục tiêu học tập

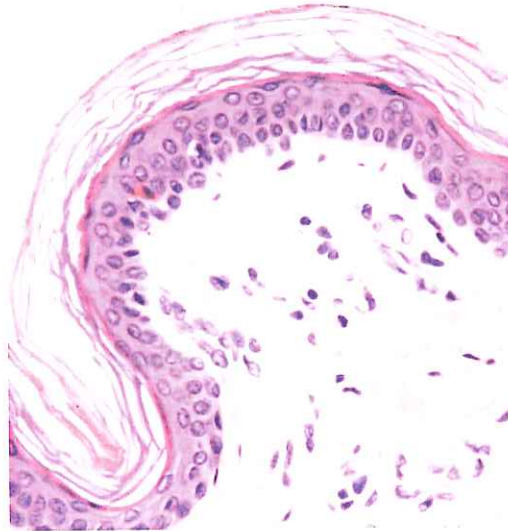
- *Nhận biết được các lớp da, niêm mạc trên hình ảnh mô học.*
- *Nhận diện được một số loại tế bào trong các lớp da trên hình ảnh mô học.*
- *Nhận diện được một số cấu trúc mạch máu, thần kinh và phần phụ trên hình ảnh mô học da.*

1. MỞ ĐẦU

Da có cấu trúc hai lớp bao bọc bên ngoài toàn bộ cơ thể, gồm lớp thượng bì với tế bào phân tầng và lớp bì là mô liên kết bên dưới. Lớp thượng bì bao gồm chủ yếu là các tế bào tạo sừng và có độ dày thay đổi tùy vị trí từ 0,1 mm ở vùng mi mắt đến 1 mm ở lòng bàn tay, lòng bàn chân. Lớp bì bao gồm collagen, mô đàn hồi và chất nền, độ dày thay đổi từ 1 mm ở vùng mặt đến gần 4 mm ở vùng lưng. Dưới lớp bì là lớp mỡ dưới da có độ dày thay đổi nhiều tùy vùng trên cơ thể (đến vài cm). Trong chuyên khoa da liễu, bên cạnh hình ảnh lâm sàng thì vai trò của mô bệnh học rất quan trọng trong chẩn đoán. Để nhận diện chính xác các bất thường trên vi thể của thương tổn da, trước hết cần phải có kiến thức và khả năng nhận biết hình ảnh mô học da bình thường.

2. LỚP THƯỢNG BÌ VÀ MÀNG ĐÁY

Lớp thượng bì gồm chủ yếu là các tế bào tạo sừng được phân tầng thành lớp sừng, lớp hạt, lớp gai, lớp đáy (Hình 9-1). Ngoài tế bào tạo sừng, trong thượng bì có một số loại tế bào khác như tế bào hắc tố, tế bào Langerhans, tế bào Merkel. Ngăn cách thượng bì và lớp bì là màng đáy.



Hình 9-1. Lớp thượng bì

Các lớp tế bào theo thứ tự từ trên xuống: lớp sừng, lớp hạt, lớp gai và lớp đáy. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1136062685)

2.1. Lớp sừng

Là lớp ngoài cùng của da, gồm các tế bào đã chết không còn cấu trúc tế bào chứa chủ yếu là keratin. Bình thường, lớp sừng có cấu trúc trực sừng (orthokeratosis) dạng đan rổ, do tăng lượng lipid trong bào tương (thể Odland) (Hình 9-1). Lớp sừng có thể dày hay mỏng tùy theo vùng của cơ thể. Ở những vùng mà lớp sừng dày, có thêm một lớp xen giữa lớp sừng và lớp hạt, bất màu hồng ái toan nhạt hơn gọi là lớp bóng hay lớp sáng (Hình 9-2).



Hình 9-2. Lớp sừng và lớp bóng

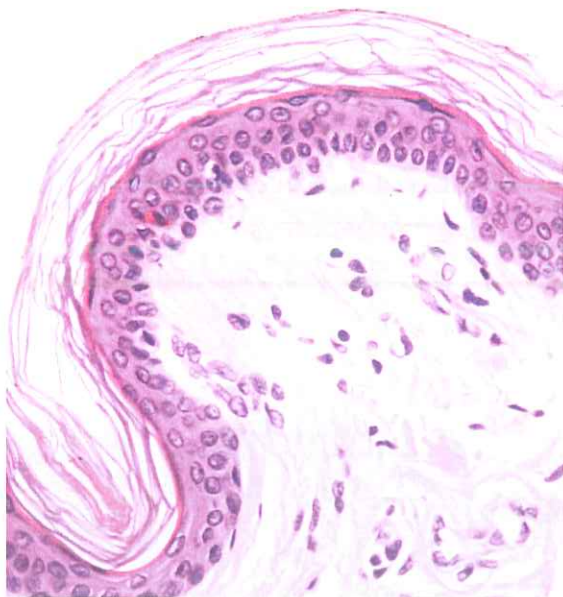
Da lòng bàn tay có lớp sừng dày ở trên cùng, ngay dưới lớp sừng là một đường bất màu ái toan nhạt hơn gọi là lớp sáng hay lớp bóng (mũi tên) và kế tiếp là lớp hạt đậm màu hơn. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1156296754)

2.2. Lớp hạt

Là lớp tế bào ở trên lớp gai. Lớp hạt gồm từ 3 – 4 hàng tế bào, chúng có hình dẹt, nằm trên lớp gai, gồm các tế bào có các hạt keratohyalin bắt màu kiềm đậm trong bào tương. Bề dày của lớp hạt dao động phụ thuộc vào mức độ sừng hóa. Lớp hạt dày ở những nơi có lớp sừng dày. Ở những nơi có á sừng thì thường không có lớp hạt (Hình 9-3).

2.3. Lớp gai

Tế bào gai là các tế bào có hình đa giác, nhân tròn, có 5 đến 10 hàng tế bào, ở ngay trên lớp đáy. Các tế bào gai nối với lớp đáy và nối với nhau bằng các cầu nối gian bào gọi là desmosome (vì vậy có tên gọi là lớp gai). Cầu nối gian bào là siêu cấu trúc ở bề mặt của tế bào và khó nhận ra ở da bình thường, nhưng rõ hơn khi có hiện tượng phù gian bào (còn gọi là xốp bào) (Hình 9-3).



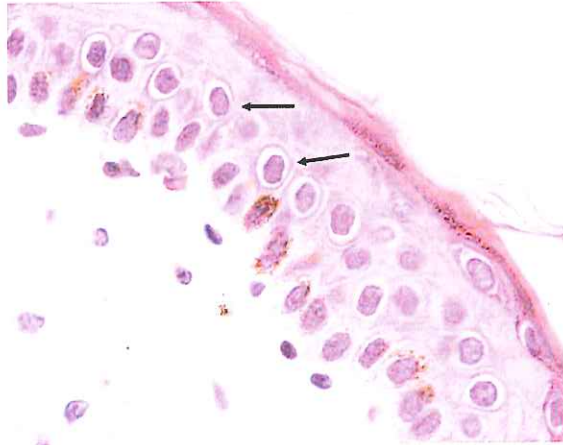
Hình 9-3. Lớp hạt và lớp gai

Lớp thượng bì ở lòng bàn tay với lớp sừng ở trên cùng đậm đặc, có ít hình ảnh đan rối, lớp hạt sậm màu hơn với các hạt keratohyalin, lớp gai với tế bào chất nhiều bắt màu ái toan. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1136062685)

2.4. Lớp đáy

Gồm một lớp tế bào nằm sát nhau và gắn với màng đáy. Tế bào đáy có hình lập phương hoặc hình trụ, nằm vuông góc với màng đáy. Chúng có bào tương bắt màu kiềm nhẹ, nhân hình bầu dục hay dài bắt màu đậm giàu chromatin. Các tế bào này gắn kết với nhau bằng các cầu nối gian bào desmosomes và nối với màng đáy bằng hemidesmosomes (Hình 9-4).

Da liễu cơ bản

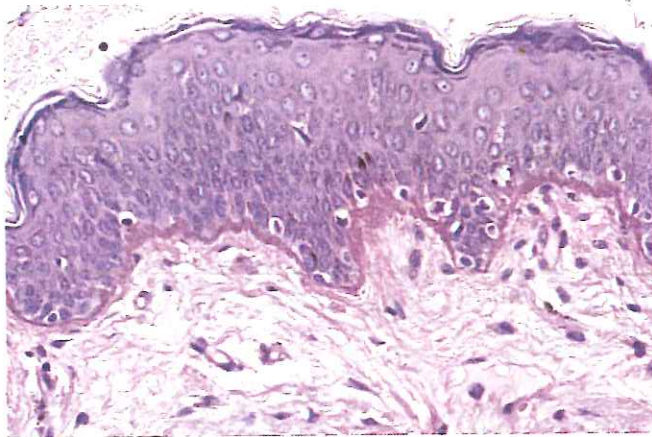


Hình 9-4. Lớp đáy

Các tế bào hình trụ chứa sắc tố, xen kẽ rải rác là tế bào hắc tố (mũi tên đen) có nhân đậm màu và hốc không bào bao quanh. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1136062652)

2.5. Màng đáy

Là một siêu cấu trúc, không phát hiện được với nhuộm thông thường (hematoxylin-eosin, H&E). Khi sử dụng thuốc nhuộm periodic acid Schiff (PAS), màng đáy bắt màu đỏ là một vạch mỏng 0,5 – 1 μm , đậm đặc, thuần nhất, vì nó chứa một lượng khá lớn mucopolysaccharide (Hình 9-5).



Hình 9-5. Màng đáy

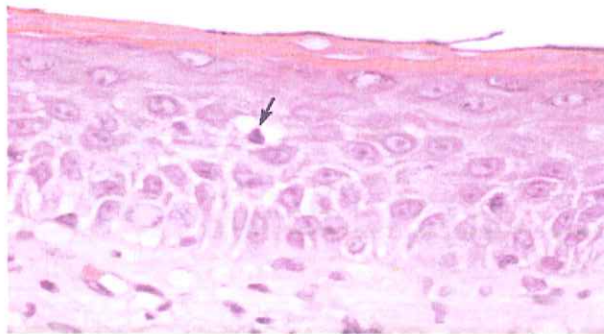
Lớp màng đáy bắt màu đậm ngay dưới lớp tế bào đáy khi nhuộm với PAS. (Nguồn: "McKees Pathology of the skin with clinical correlations, 2012")

2.6. Hắc tố bào

Trên tiêu bản nhuộm H&E, các tua của hắc tố bào thượng bì không nhìn thấy, còn phần thân tế bào nằm xen lẫn rải rác với tế bào đáy. Khi nhuộm muối bạc thấy tế bào có nhiều nhánh bào tương dài, trong bào tương có những hạt sắc tố đen. Trung bình cứ mười tế bào đáy sẽ có một tế bào hắc tố, số lượng tăng ở những vị trí tăng sắc tố và phơi bày ánh sáng, giảm ở lòng bàn tay, bàn chân (Hình 9-4).

2.7. Tế bào Langerhans

Là các tế bào tua gai chưa trưởng thành ở vùng trên lớp tế bào đáy, nằm rải rác, là tế bào trống (sáng) khi nhuộm H&E (Hình 9-6).



Hình 9-6. Tế bào Langerhans

Tế bào có nhân đậm màu và có khoảng sáng bao quanh nhân nằm ở vùng giữa lớp gai (mũi tên đen). (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")

2.8. Tế bào Merkel

Tế bào Merkel hiếm thấy được bằng phương pháp nhuộm tiêu bản thông thường, chỉ được phát hiện bằng kính hiển vi điện tử hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch cytokeratin 20 và chromagranin.

3. CÁC PHẦN PHỤ CỦA DA

3.1. Nang tóc (lông)

Nang tóc giai đoạn anagen: Bao gồm các thành phần:

- Lỗ nang tóc (ostium): Thông ra bề mặt da.
- Phần tận của tóc (acrotichium): Phần nội thượng bì của nang tóc.
- Phễu (infundibulum): Kéo dài từ chỗ dính tuyến bã nhờn đến thượng bì (có lớp hạt hiện diện).

Da liễu cơ bản

– Eo (isthmus): Kéo dài từ chỗ đính cơ dựng lông đến chỗ đến tuyến bã nhờn (không có lớp hạt).

– Phần thấp hơn của tóc: Bao gồm nhú bì tóc, chất nền, tóc (gồm tuỷ, vỏ và biểu bì), bao rễ trong, bao rễ ngoài.

Nang tóc giai đoạn catagen: Hành tóc co rút lại và tách khỏi nhú bì tóc, phần thấp hơn thoái triển qua sự chết tế bào và thành một dây mỏng bao bọc bởi các nếp gấp lại.

Nang tóc giai đoạn telogen: Ở giai đoạn này lõi thượng bì mỏng rút lại dọc theo nhú, phần thấp nhất hiện ở vị trí cơ dựng lông, tóc được bao bọc bởi bao rễ ngoài, còn bao rễ trong biến mất (Hình 9-7).

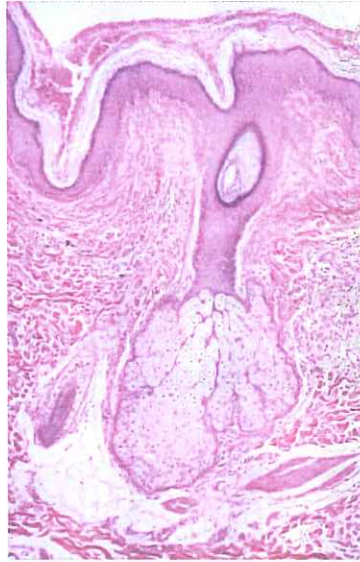


Hình 9-7. Nang tóc

Từ dưới lên trên: Hành tóc, phần trên hành tóc, phần eo (từ cơ dựng lông cho đến chỗ đổ vào của ống tuyến bã và phần phễu. (Bản quyền của MriMan, ID: 224910319)

3.2. Tuyến bã

Các tuyến bã được phân nhánh thành dạng túi nhỏ, với nhiều tiểu thùy, mỗi tiểu thùy có rìa ngoài cùng là các tế bào mầm hình lập phương bắt màu kiềm, bao quanh nhiều lớp tế bào bên trong với đặc trưng bào tương là hốc không bào đầy lipid và nhân ở trung tâm. Hầu hết tuyến bã đi cùng với một nang lông tạo thành một đơn vị nang lông tuyến bã. Trong đơn vị nang lông tuyến bã, ống tuyến bã đổ vào phần phễu nang lông và nằm trên cơ dựng lông (Hình 9-8).



Hình 9-8. Tuyến bã đổ vào nang lông ở phần phễu
(Bản quyền của BS. Smith Carolina K., ID: 87486181)

3.3. Tuyến mồ hôi nước

Các tuyến gồm phần tiết không phân nhánh, cuộn lại, thường nằm bao quanh bởi mô mỡ ở lớp bì sâu, và xuất tiết vào phần ống, đầu tiên là cuộn lại và sau đó là thẳng ra và cuối cùng là tận cùng ở thượng bì với cấu trúc cuộn lại gọi là đầu tuyến mồ hôi (acrosyringium). Phần tuyến tiết gồm một lớp tế bào thượng bì hình lập phương bao bọc bởi các tế bào thượng bì cơ, còn phần ống có hai lớp tế bào thượng bì và không có tế bào thượng bì cơ. Bào tương của cả hai phần đều bắt màu ái toan, nhưng ở phần tiết bào tương chứa nhiều glycogen nên màu sáng hơn hoặc không bào hóa (Hình 9-9).



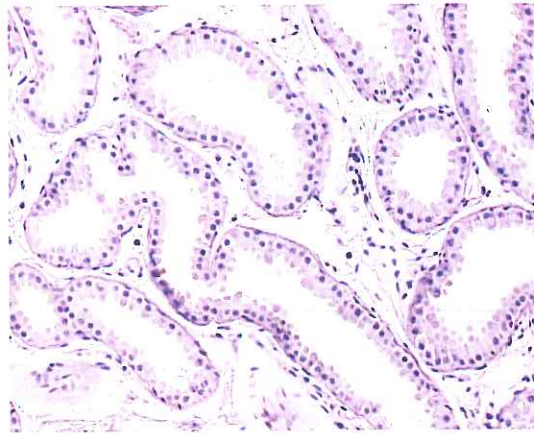
Hình 9-9. Tuyến mồ hôi nước

Phần tiết tuyến mồ hôi nước (mũi tên) bắt màu ái toan sáng hơn với các tế bào bao quanh có nhiều tế bào chất hơn là phần ống tuyến mồ hôi nước. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1113482861)

Da liễu cơ bản

3.4. Tuyến mồ hôi dầu (tuyến tiết hũy đầu)

Số lượng ít hơn tuyến mồ hôi nước. Ở tuyến mồ hôi dầu phần đỉnh nhọn của các tế bào tiết vỡ ra trong quá trình xuất tiết và bị ngắt ra, đưa đến hình ảnh mô học “xuất tiết hũy đầu” vào trong lòng ống. Phần xuất tiết của một tuyến mồ hôi dầu cuộn lại, dạng ống không phân nhánh cấu tạo bởi một hàng các tế bào thượng bì hình lập phương hay hình cột với nhân tròn và bào tương bắt màu ái toan bao quanh bởi một lớp tế bào thượng bì cơ. Về hình thái, không thể phân biệt được phần ống tiết của tuyến mồ hôi dầu với tuyến mồ hôi nước. Tuyến mồ hôi dầu phát triển cùng với nang lông. Ống tuyến mồ hôi dầu đổ ra gần bề mặt da chỗ phần cao nhất của phễu nang lông (Hình 9-10).



Hình 9-10. Tuyến mồ hôi dầu

Các tế bào có nhiều bào tương bắt màu ái toan có các đỉnh đầu to ở đỉnh đổ vào khoảng sáng bên trong. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1113482768)

4. LỚP BÌ

Lớp bì nhú (lớp nông) nằm ngay dưới màng đáy. Nhú bì gợn sóng nhấp nhô đan cài vào xen kẽ mào thượng bì. Lớp này chủ yếu gồm các sợi collagen bắt màu ái toan nhạt, mỏng, mịn. Giới hạn dưới của lớp bì nhú gắn với đám rối mạch máu nông (động mạch, tĩnh mạch, bạch mạch).

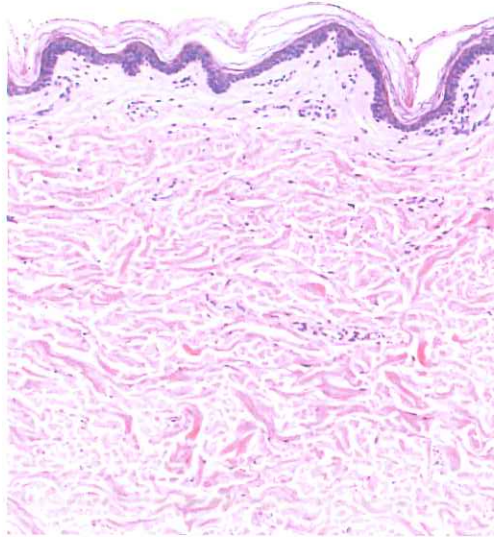
Lớp dày hơn nằm bên dưới đám rối này là lớp bì lưới và dễ dàng phân biệt bởi các bó sợi tạo keo bắt màu ái toan đậm, dày và đan bện vào nhau. Lớp này được nuôi bởi đám rối mạch máu sâu nằm ở bên dưới nó và có các cấu trúc phụ, cơ dựng lông và thân sợi thần kinh.

Lớp bì chứa chủ yếu collagen, elastin và chất nền. Elastin là các sợi mảnh dẻ với thuốc nhuộm đặc biệt (van Gieson). Collagen type I hiện diện trên tiêu bản dưới hình ảnh các bó dày, lớn bắt màu ái toan ở vùng bì lưới và bì nhú. Collagen type III hiện diện ở bì

Hình ảnh vi thể cấu trúc da bình thường

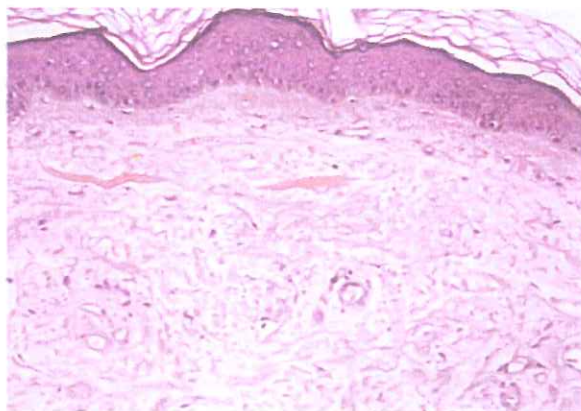
nhú và mô sẹo mới và lớp bì ở thai nhi, là các bó nhỏ và bắt màu ái toan nhạt hơn type I. Chất nền cũng khó thấy được khi nhuộm thông thường vì nó chỉ chiếm một tỉ lệ rất nhỏ trong lớp bì.

Thành phần tế bào chính của lớp bì là nguyên bào sợi có dạng hình thoi rải rác ở các sợi collagen. Tuy nhiên không phải tất cả các tế bào hình thoi trong lớp bì đều là nguyên bào sợi mà có thể là tế bào bón, dendrocyte, pericyte (Hình 9-11, 9-12 và 9-13).



Hình 9-11. Lớp bì và sợi collagen

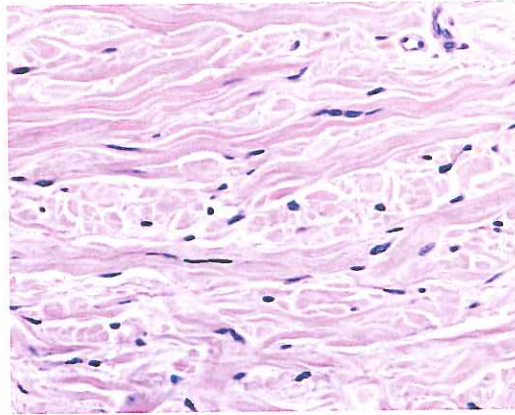
Ngay dưới lớp thượng bì là lớp bì nhú với các bó nhỏ, bắt màu ái toan nhạt là collagen type III. Các dây collagen lớn, dày, bắt màu ái toan sậm hơn, hướng đi gần song song với bề mặt da tạo nên bì lưới. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1136062721)



Hình 9-12. Sợi elastin

Những sợi mảnh dễ nhuộm màu xanh tím xen kẽ với các bó sợi collagen dày hơn bắt màu ái toan. (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")

Da liễu cơ bản



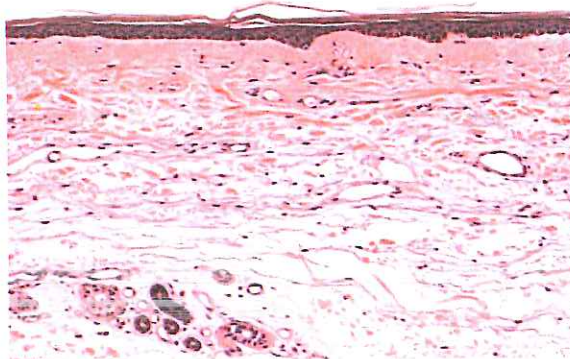
Hình 9-13. Nguyên bào sợi

Tế bào hình thoi bắt màu ái kiềm ở lớp bì xen giữa các bó collagen. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1113483053)

4.1. Mạch máu

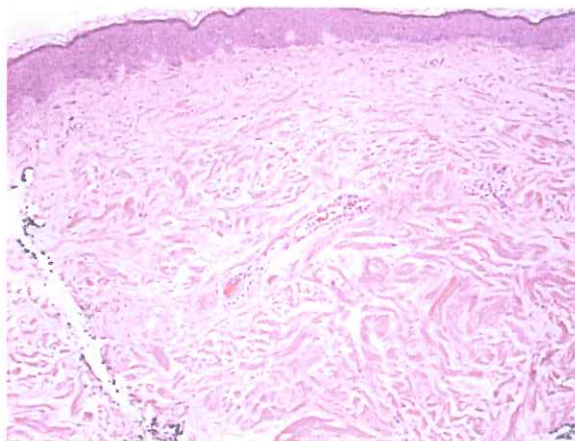
Đám rối mạch máu nông tách lớp bì nhú và bì lưới, song song với bề mặt da. Mao mạch kéo dài từ đám rối mạch máu nông vào trong nhú bì. Các mạch máu nuôi có hướng vuông góc với bề mặt thượng bì, nối đám rối mạch máu nông và sâu. Đám rối mạch máu sâu nằm ở chỗ nối bì lưới-mô mỡ dưới da, sắp xếp song song bề mặt da.

Bên cạnh các cấu trúc mạch máu thông thường, lớp bì lưới còn chứa một loại shunt động-tĩnh mạch đặc biệt gọi là thể cuộn mạch (glomus body). Thể cuộn mạch được bao quanh bởi nhiều lớp tế bào cuộn mạch, là một biến thể của các tế bào cơ trơn có nhân hình tròn hoặc hình trứng và bắt màu SMA (smooth muscle actin) đặc trưng trong tế bào chất, nằm ở giường móng các ngón tay và ngón chân (Hình 9-14, 9-15 và 9-16).



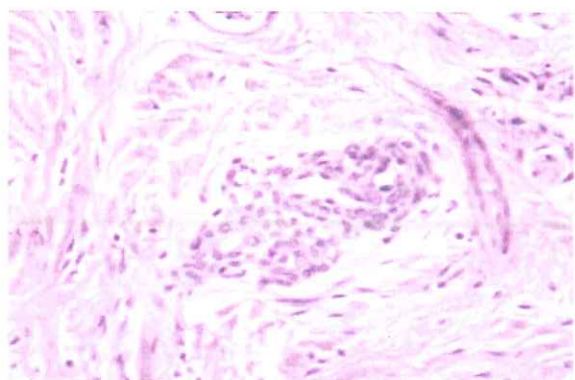
Hình 9-14. Đám rối mạch máu nông

Đám rối mạch máu nông phân chia lớp bì nhú và bì lưới, đi song song với bề mặt da. Đám rối mạch máu sâu phân chia lớp bì lưới sâu với mô mỡ dưới da và đi song song với bề mặt da. (Bản quyền của MriMan, ID: 265508609)



Hình 9-15. Mạch máu nuôi

Các mạch máu phân bố trong lớp bì vuông góc với bề mặt da. (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")



Hình 9-16. Thể cuộn mạch

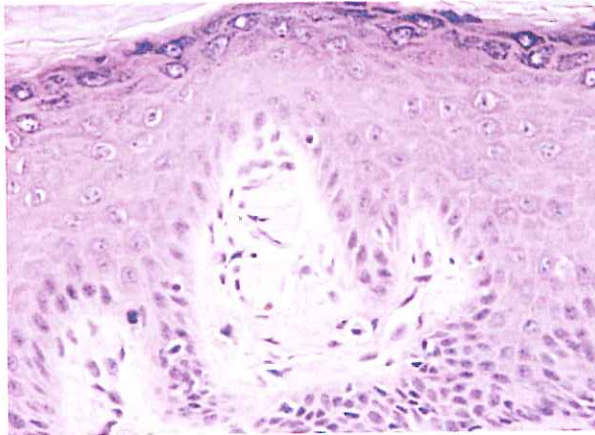
Thể cuộn mạch thường thấy quanh các mạch máu ở lớp bì của các đầu ngón. (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")

4.2. Thần kinh

Các đầu tận thần kinh da niêm, nằm ở lớp bì nhú, không thể thấy được khi nhuộm thông thường, nhiều nhất ở môi và vùng sinh dục.

Tiểu thể Meissner: Nằm ở lớp bì nhú, cảm nhận cảm giác sờ, tập trung nhiều nhất ở bàn tay, bàn chân, môi, mỗi 4 nhú bì có 1 tiểu thể Meissner (Hình 9-17).

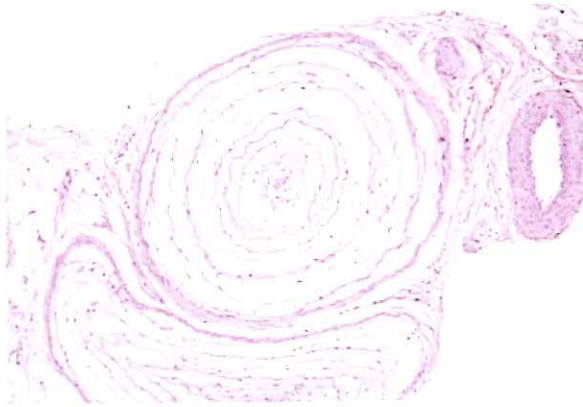
Da liễu cơ bản



Hình 9-17. Tiểu thể Meissner

Tiểu thể Meissner hiện diện trong mỗi 4 nhú bì. (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")

Tiểu thể Pacini-Vater: Nằm ở lớp bì lưới, cảm nhận áp lực sâu và cảm giác rung, được tìm thấy ở các cơ quan nội tạng, nhiều nhất ở ở lòng bàn tay, lòng bàn chân, đầu ngón tay và cơ quan sinh dục (Hình 9-18).



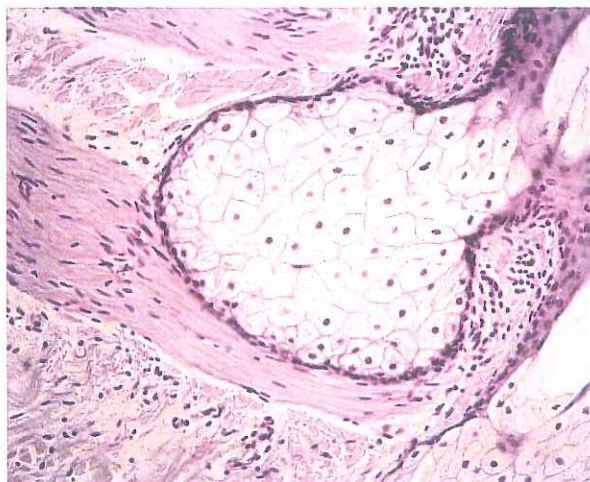
Hình 9-18. Tiểu thể Pacini-Vater

Tiểu thể Pacini-Vater nằm ở lớp bì sâu ở đầu ngón. (Nguồn: "Dermatopathology: The basics, 2009")

Thần kinh tự trị điều khiển mạch máu, cơ trơn, tuyến mồ hôi nội và ngoại tiết: không thấy được.

4.3. Cơ dựng lông

Là các sợi cơ trơn hiện diện xung quanh mạch máu và lông, hình trụ dính vào eo của nang lông, được chi phối bởi thần kinh tự trị (Hình 9-19).



Hình 9-19. Cơ dựng lông

Cơ dựng lông nằm ở lớp bì lưới giữa và gắn vào nang lông. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1113482882)

4.4. Các tế bào khác cư trú trong lớp bì

4.4.1. Tế bào tua gai bì

Còn gọi là tế bào kẽ ở lớp bì của người bình thường, đây là một trong những tế bào tua gai gặp nhiều nhất được tìm thấy trong mô ngoài mô não. Các tế bào này được cho là có nguồn gốc từ tuỷ xương, trú ngụ quanh mạch máu tại lớp bì, có vai trò trình diện kháng nguyên. Các tế bào có dạng hình thoi (spindle-shaped cell) giống nguyên bào sợi, nhưng có điểm khác biệt là có viền hình sao. Các tế bào này tăng trong nhiều trường hợp đáp ứng miễn dịch.

4.4.2. Tế bào lympho

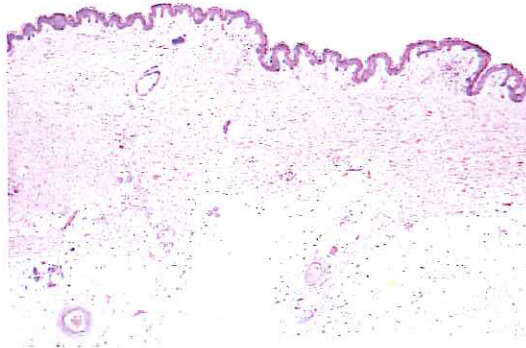
Có hình dạng nhỏ, tròn, bắt màu ái toan với bào tương ít và một nhân đậm màu. Bình thường có vài tế bào xung quanh mạch máu của đám rối nông, trong đó 80% tế bào T, 20% tế bào B, hầu như không có tế bào diệt tự nhiên.

4.4.3. Dưỡng bào (mast cell)

Có hình trứng ôp-la, tế bào hình tròn, nhân ở trung tâm, có các hạt màu xám trong bào tương bắt màu kiềm. Bào tương chứa các hạt giàu histamine và heparin. Bình thường các tế bào này ở xung quanh các mạch máu của đám rối nông (từ một đến ba tế bào trên một thiết diện cắt ngang mạch máu), có thể có hình thoi giống nguyên bào sợi. Khi có tình trạng viêm, có thể có đến sáu tế bào bốn được tìm thấy xung quanh mạch máu.

5. MÔ MỠ DƯỚI DA

Các tế bào mỡ tập trung thành tiểu thùy ngăn cách nhau bởi vách sợi. Tế bào mỡ có hình dạng nhân lệch tâm với không bào lớn chứa mỡ bên trong bào tương. Thần kinh và mạch máu đi trong vách tiểu thùy tạo một góc gần vuông góc với bề mặt thượng bì (Hình 9-20).



Hình 9-20. Mô mỡ dưới da

Được chia thành các thùy mỡ bao quanh bởi vách sợi. (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1136062775)

6. MỘT SỐ VỊ TRÍ ĐẶC BIỆT CỦA DA TRÊN CƠ THỂ

6.1. Da đầu chi

Lớp sừng dày hơn các nơi khác.

Có hiện diện lớp sáng ngay dưới lớp sừng.

Lớp thượng bì dày hơn ở vùng lưng và da tứ chi.

Số lượng hắc tố bào ở lớp thượng bì ít hơn.

Các tiểu thể Messner ở đầu lớp bì nhú.

Tăng collagen lớp bì với giảm khoảng cách giữa các bó với nhau.

Không có đơn vị nang lông tuyến bã, nhiều cấu trúc tuyến mồ hôi nước (Hình 9-2).

6.2. Mi mắt

Lớp thượng bì và lớp sừng rất mỏng.

Các tế bào hình chiếc cốc (tế bào sáng lớn) nằm rải rác trong lớp thượng bì.

Nhiều lông tơ và tuyến bã.

Collagen rất mỏng và mảnh mai.

Lớp bì rất mỏng.

6.3. Móng

Bản trực sừng dày đặc, không có hình ảnh đan rối.

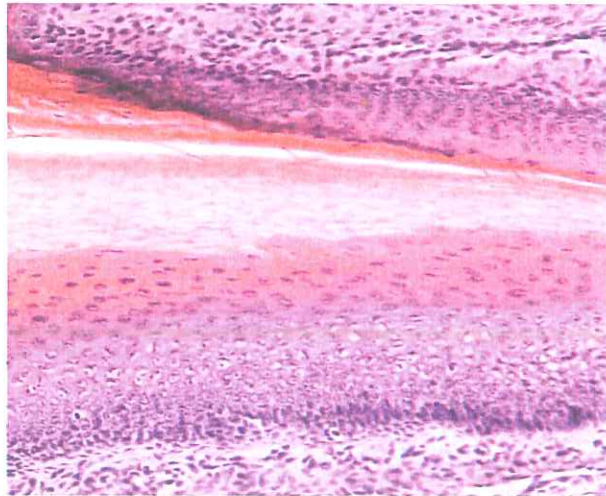
Phần chóp lưới gọn sóng nhiều hơn các nơi khác.

Hắc tố bào có hiện diện nhưng ít tập trung hơn các nơi khác trong cơ thể.

Collagen đặc với các mạch máu nhiều lan rộng.

Không có phần phụ da.

Mô học thay đổi theo các vị trí của móng (nếp móng gần có lớp hạt, còn chất nền không có) (Hình 9-21).



Hình 9-21. Móng

Có vùng còn lớp hạt (nếp móng gần), có vùng không có lớp hạt (giường móng). (Bản quyền của Jose Luis Calvo, ID: 1746596792)

6.4. Núm vú

Lớp thượng bì gai hóa với hiện tượng trực sừng bên trên hơi nhú hóa (gọn sóng nhiều) hơn.

Lớp đáy tăng sắc tố với tăng nhẹ các hắc tố bào.

Các tuyến bã to ra.

Các tuyến thượng bì có thể hiện diện ở lớp bì.

Nhiều bó cơ trơn ở bì lưới.

6.5. Niêm mạc

Niêm mạc có hiện tượng á sừng. Không có hình ảnh trực sừng (đan rối). Không có lớp hạt. Các tế bào sừng có nhiều sự tạo thành glycogen tạo hình ảnh màu rất nhạt.

Da liễu cơ bản

Không có đơn vị nang lông tuyến bã, trừ hạt Fordyce. Có thể hiện diện ống và tuyến nước bọt (Hình 9-22).



Hình 9-22. Niêm mạc lưỡi

Thiếu lớp hạt và các phần phụ da, các tế bào sừng nhạt màu. (Bản quyền của Christopher Meade, ID: 17689294)

7. KẾT LUẬN

Hình ảnh cấu trúc da rất phong phú, mang tính đặc trưng cho từng lớp và vị trí giải phẫu. Phân tích hình ảnh các thành phần của da như tế bào, mô liên kết, phần phụ lông tóc móng và các tuyến giúp hiểu rõ hơn về chức năng của các thành phần này ở da bình thường. Đây là kiến thức nền tảng để nhận biết và giải thích sự thay đổi cấu trúc xảy ra trên mô bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruce R. Smoller, Kim M Hiatt (2009), *Dermatopathology: The basics*, Springer, pp.1 – 30.
2. David E Elder (2009), *Lever's Histopathology of the skin*, Lippincott Williams & Wilkins, 10th Edition, pp.11 – 68.
3. Eduardo Calonje, Thomas Brenn, Alexander Lazar, Phillip H McKee (2012), *McKees Pathology of the skin with clinical correlations*, Saunders Elsevier, 4th Edition, pp.1 – 31.
4. Klaus J. Busam (2016), *Dermatopathology-A volume in the series Foundations in Diagnostic Pathology*, Elsevier, 2nd Edition, pp.1 – 8.
5. Ronald B Johnston (2017), *Weedon's Skin Pathology essentials*, Elsevier, 2nd Edition, pp.1 – 10.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1: Lớp nào của thượng bì da chỉ gồm một hàng tế bào hình trụ có khả năng phân chia?

- a. Lớp sừng
- b. Lớp hạt
- c. Lớp gai
- d. Lớp đáy

Câu 2: Tên các lớp của thượng bì da theo thứ tự từ trong ra ngoài là gì?

- a. Lớp đáy, lớp gai, lớp hạt, lớp sừng
- b. Lớp sừng, lớp gai, lớp hạt, lớp đáy
- c. Lớp hạt, lớp gai, lớp sừng, lớp đáy
- d. Lớp gai, lớp đáy, lớp hạt, lớp sừng

Câu 3: Đặc điểm nào là của lớp sừng thượng bì da?

- a. Các tế bào có nhân bắt màu sậm xếp chồng lên nhau
- b. Có hình ảnh trục sừng do tăng lượng lipid trong bào tương
- c. Là lớp tế bào biệt hóa hoàn toàn từ lớp tế bào gai
- d. Mất nhân trong các trường hợp rối loạn trưởng thành và tăng sinh

Câu 4: Sắc tố của tóc được tìm thấy ở cấu trúc nào?

- a. Bao vỏ trong (inner root sheath)
- b. Bao vỏ ngoài (outer root sheath)
- c. Nhú bì tóc (papilla)
- d. Vỏ (cortex)

Câu 5: Đặc điểm nào sau đây là của niêm mạc?

- a. Có các lớp theo thứ tự từ ngoài vào: Lớp sừng, lớp gai, lớp hạt, lớp đáy
- b. Không có hình ảnh trục sừng
- c. Các tế bào thượng bì có nhân bắt màu đậm với bào tương bắt màu eosinophilic rõ
- d. Hiện diện nang lông, tuyến bã

HÌNH ẢNH VI THỂ CỦA MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DA THƯỜNG GẶP

TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên

Mục tiêu học tập

- *Nêu được một số biến đổi thường gặp ở vùng thượng bì, vùng bì và phân tích được mối liên quan giữa triệu chứng trên lâm sàng và các bất thường trên vi thể.*
- *Nêu được một số biến đổi ở tế bào và biến đổi viêm thường gặp; và phân tích được mối liên quan giữa triệu chứng trên lâm sàng và các bất thường trên vi thể.*

1. MỞ ĐẦU

Giải phẫu bệnh da đóng vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh da. Để chẩn đoán chính xác, các thông tin lâm sàng cần được cung cấp đầy đủ bao gồm vị trí của sang thương, triệu chứng cơ năng, diễn tiến cấp tính hay mạn tính, sắp xếp của các sang thương, hình ảnh và màu sắc của sang thương ... Trong giới hạn của bài này sẽ giới thiệu những bất thường da thường gặp trên vi thể và đại thể, từ đó giúp làm rõ sự tương quan giữa những thay đổi trên lâm sàng và giải phẫu bệnh.

2. NHỮNG BIẾN ĐỔI THƯỜNG GẶP CỦA THƯỢNG BÌ

2.1. Tăng sản thượng bì (hyperplasia of epidermis)

Tăng sản (hyperplasia) định nghĩa là sự tăng độ dày của mô có liên quan đến tăng số lượng tế bào. Đây là tình trạng tăng sản lành tính, khác với tăng sản trong bệnh lý ác tính ở đặc điểm tình trạng lành tính có thể trở về bình thường. Ngoài ra, tăng sản thượng bì cũng có thể là hậu quả của bệnh lý mạn tính và do chà gãi nhiều.

Tăng sừng (hyperkeratosis) là dày lớp sừng của thượng bì.

Á sừng (parakeratosis) là tình trạng còn tồn tại nhân của tế bào tạo sừng trong lớp sừng, nơi mà nhân tế bào thường không hiện diện. Đây là hiện tượng thường xảy ra ở các bệnh lý mà những biến đổi xảy ra trong thượng bì. Các bệnh lý có á sừng thường có biểu hiện tróc vảy và là dấu hiệu thường thấy trong các bệnh lý da sẩn vảy và chàm hóa. Đây là một dạng biến đổi không đặc hiệu nhưng cũng có giá trị quan trọng trong một số chẩn đoán phân biệt.

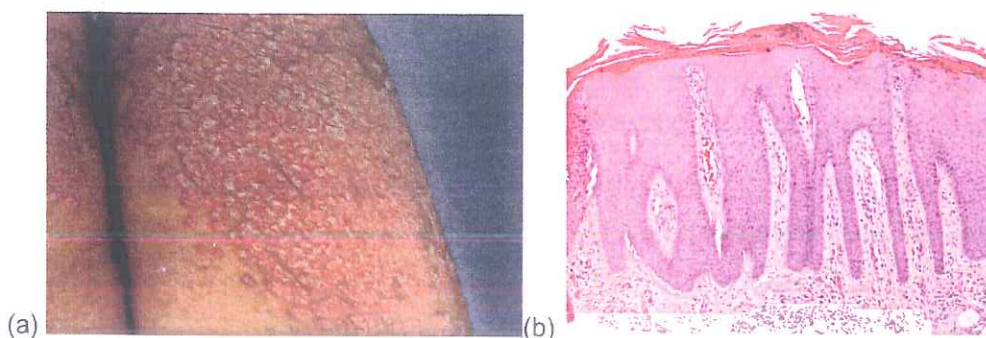
Hình ảnh vi thể của một số bất thường da thường gặp

Trục sừng (orthokeratosis) là tình trạng tăng sừng mà không kèm theo á sừng (parakeratosis).

Tăng gai (acanthosis) là tình trạng dày của lớp gai trong thượng bì. Tăng sừng và tăng gai là tình trạng rất hay kết hợp trong các bệnh lý có tăng sản thượng bì.

Một số bệnh lý thường gặp có biểu hiện tăng sản thượng bì là: Lupus đỏ da mạn tính, chàm và bệnh da sần vảy, da vảy cá...

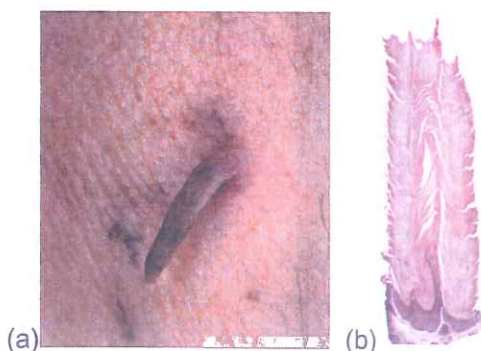
Trong bệnh vảy nến, các tế bào ở vùng thượng bì tăng tốc độ phân bào, đặc biệt là trong giai đoạn hoạt động của mảng vảy nến (Hình 10-1). Các mảng hồng ban dày, tróc vảy và có màu đỏ tươi tương ứng với hình ảnh mô học là tăng sản thượng bì với các mào thượng bì đâm sâu xuống lớp bì, các mao mạch giãn rộng, cuộn xoắn trong vùng bì nhú.



Hình 10-1. Vảy nến mảng

(a) Mảng vảy nến giới hạn rõ, trên bề mặt có vảy trắng bạc; (b) Giải phẫu bệnh của mảng vảy nến thông thường với hiện tượng tăng sản thượng bì, các mào thượng bì kéo dài, đâm sâu xuống vùng bì, các quai mao mạch dẫn trong vùng bì nhú và thấm nhập rất nhiều tế bào viêm tại vùng bì. (Nguồn: "Dermatology, 2018")

a) và (b) không cùng một bệnh nhân.



Hình 10-2. Sừng da

(a) Hình minh họa lâm sàng: Sừng da xuất hiện trên vùng da có dày sừng ánh sáng (Nguồn: "Dermatology, 2018"); (b) Hình ảnh mô học quan sát được là những cột tăng sừng thẳng đứng với tăng sản của thượng bì bên dưới. (Nguồn: "Practical dermatopathology, 2012")

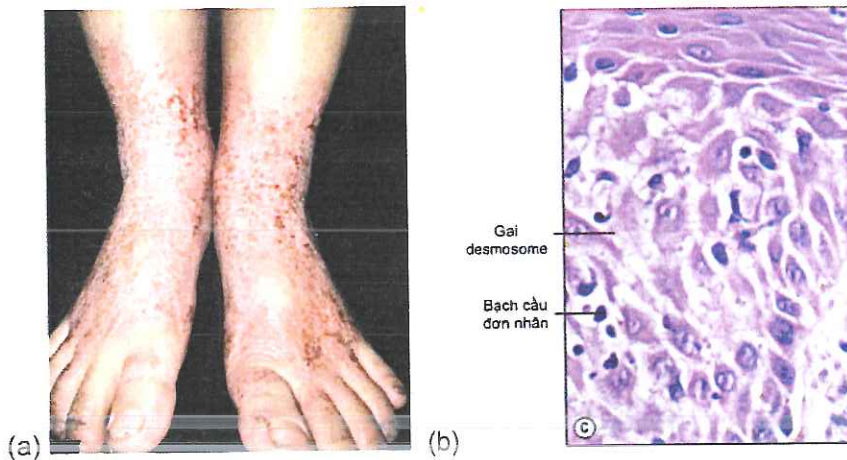
(a) và (b) không cùng một bệnh nhân.

2.2. Xốp bào (spongiosis)

Xốp bào được đặc trưng bởi hình ảnh phù gian bào trong vùng thượng bì (intraepidermal intercellular edema). Hình ảnh điển hình là sự giãn to khoảng gian bào nối giữa các tế bào tạo sừng. Mức độ xốp bào thay đổi từ nhẹ (ổ vi thể) cho đến hình thành mụn nước nhìn thấy bằng mắt thường. Các tế bào viêm có thể thâm nhập vào vùng bì và bản chất của các loại tế bào này giúp ích cho chẩn đoán bệnh.

Các nguyên nhân bệnh lý có hình ảnh xốp bào trên mô học:

- Xốp bào có thâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính: Vảy nến mũ, hội chứng Reiter, pemphigus IgA, phát ban mụn mũ toàn thân cấp tính, v.v...
- Xốp bào có thâm nhập bạch cầu đa nhân ái toan: Pemphigus, bóng nước dạng pemphigus, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm da cơ địa, phản ứng da do thuốc, v.v...
- Xốp bào nang lông: Viêm da cơ địa (tổn thương nang lông), viêm nang lông ái toan, viêm da quanh miệng...
- Xốp bào dạng vảy phấn (pityriasiform spongiosis): Vảy phấn hồng, viêm da tiếp xúc dị ứng, chàm đồng tiền, v.v...
- Một số loại rối loạn có xốp bào khác: Viêm da tiếp xúc kích ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm da tiết bã, viêm da cơ địa, chàm tổ đĩa, v.v...
- Xốp bào có kết hợp phù vùng bì: Viêm da tiếp xúc dị ứng (dạng tổn thương cả lớp bì), mày đay tiếp xúc, hội chứng Sweet, phát ban đa dạng do ánh sáng, phản ứng da do thuốc, v.v...



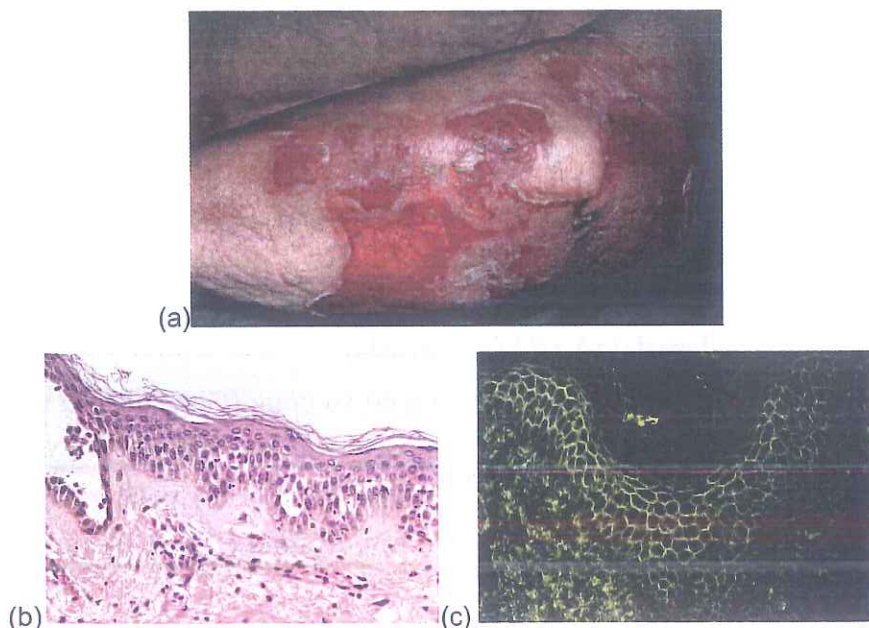
Hình 10-3. Hình ảnh viêm da cơ địa trong giai đoạn cấp tính.

(a) Hồng ban phù nề và mụn nước rải rác (Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung); (b) Phù gian bào dẫn đến kéo giãn các cầu nối liên bào trong thượng bì. (Nguồn: "Practical dermatopathology, Elsevier 2012")

2.3. Tiêu gai (acantholysis)

Là hậu quả của việc mất cầu nối liên bào giữa các tế bào tạo sừng, dẫn đến sự hình thành mụn nước, bóng nước trong thượng bì.

Những bệnh lý có biểu hiện tiêu gai như: Pemphigus, hội chứng tróc da do tụ cầu, bệnh Hailey-Hailey, v.v...



Hình 10-4. Hình ảnh lâm sàng và giải phẫu bệnh của bệnh pemphigus thông thường
(a) Bóng nước dễ vỡ, khó lành, để lại vết trượt lan rộng, Nikolsky dương tính trong bệnh pemphigus thông thường; (Nguồn: "Rook's Textbook of Dermatology, 2016");
(b) Hình ảnh biến đổi trong giai đoạn đầu của bệnh với phù khoảng gian bào và mất các cầu nối liên bào ở vùng dưới của thượng bì (nhuộm HE); (c) Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp cho thấy sự lắng đọng IgG ở khoảng gian bào tại vùng thượng bì với hình ảnh dạng lưới (hoặc dạng tổ ong). (Nguồn: "Weedon's Skin Pathology, 2015")

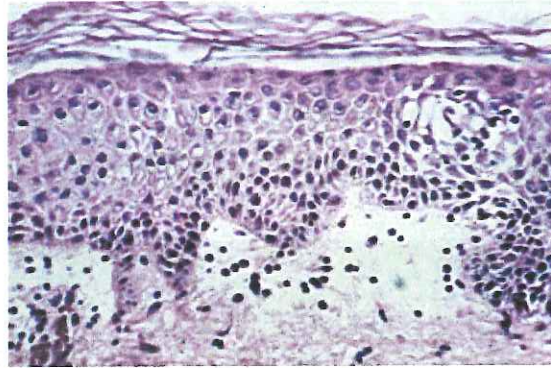
3. NHỮNG BIẾN ĐỔI THƯỜNG GẶP CỦA BÌ

3.1. Phù vùng bì (edema of dermis)

Hình ảnh phù vùng bì do tích tụ dịch trong mô kẽ cho thấy vùng này nhạt màu. Phù vùng bì đôi khi có kết hợp với hiện tượng xốp bào trong thượng bì.

Tình trạng này có thể gặp trong các bệnh lý sau: Chàm cấp tính, bỏng, viêm da tiếp xúc, hồng ban đa dạng, phát ban đa dạng do ánh sáng, mày đay, viêm mạch, v.v...

Da liễu cơ bản



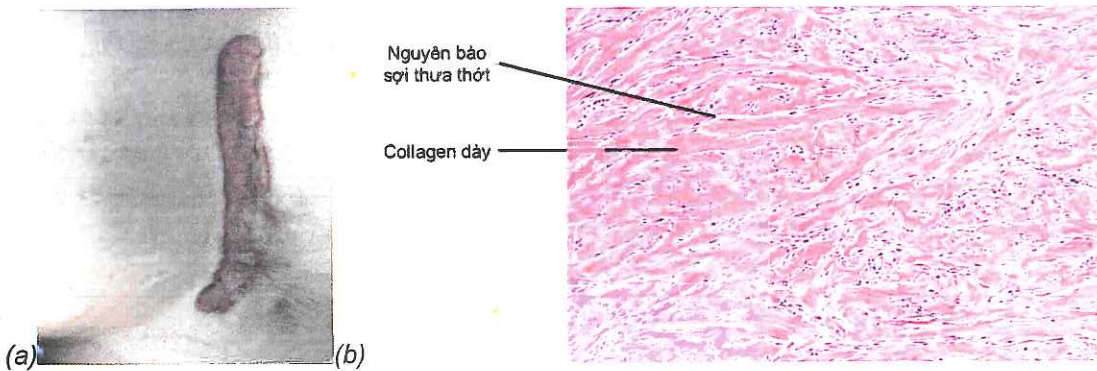
Hình 10-5. Viêm da cơ địa trong giai đoạn cấp tính.

Giải phẫu bệnh tương ứng là phù gian bào dẫn đến kéo giãn các cầu nối liên bào kết hợp với phù vùng bì. (Nguồn: "Weedon's Skin Pathology, 2015")

3.2. Sẹo, xơ cứng (sclerosis) và xơ hóa (fibrosis)

Những bệnh lý này có biểu hiện là cứng do xơ cứng (tăng collagen nhưng giảm số lượng nguyên bào sợi) hoặc xơ hóa (tăng collagen với tăng số lượng nguyên bào sợi).

Các bệnh lý và tác nhân có thể gây nên tình trạng này là: Amyloidosis, sẹo lồi, lichen sclerosis, xơ cứng bì khu trú, sẹo, phù niêm trước xương chày, hội chứng cận tân sinh, loạn dưỡng mỡ, thuốc, hóa chất, v.v...



Hình 10-6. Giải phẫu bệnh vùng sẹo lồi

(a) Hình ảnh sẹo lồi vùng ở ngực với biểu hiện có khuynh hướng lan rộng ra xung quanh; (Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung); (b) Hình ảnh tăng độ dày các bó sợi collagen và các nguyên bào sợi có số lượng ít nằm rải rác trên giải phẫu bệnh. (Bản quyền của Litman David A., ID: 519182776)

(a) và (b) không cùng một bệnh nhân.

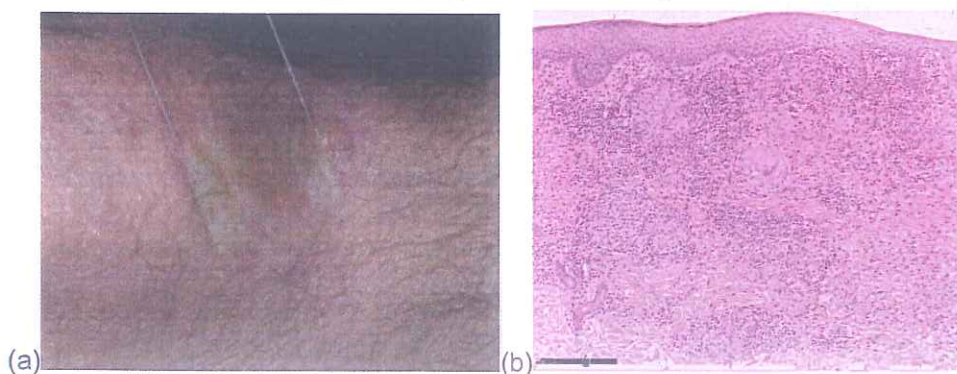
4. MỘT SỐ THAY ĐỔI TẾ BÀO ĐẶC BIỆT

4.1. U hạt

Viêm dạng hạt trong phản ứng viêm mạn tính thường là sự tụ tập của các mô bào (epithelioid cells) cùng với đại bào khổng lồ, lympho bào, tương bào, nguyên bào sợi và các đại thực bào. U hạt biểu hiện trên lâm sàng là một khối cứng, có thể sờ thấy ngay dưới da (trong thượng bì) hoặc có thể sâu hơn là trong lớp bì.

Có một số phân loại u hạt như sau:

- Sarcoidal granulomas: Bao gồm tổ chức các mô bào và đại bào khổng lồ. Đây còn gọi là u hạt “trần” (naked granulomas) do các tế bào lympho và mô bào chỉ thâm nhiễm rải rác ở ngoài rìa với số lượng ít, trái ngược với hình ảnh u hạt lao với số lượng tế bào thâm nhiễm dày đặc. Các bệnh lý có biểu hiện này là: Sarcoidosis, hội chứng Blau, giang mai thời kỳ II, phản ứng do dị vật v.v...
- Tuberculoid granulomas: Giống u hạt lao, có kèm theo hoại tử trung tâm, thường gặp trong bệnh lao, phong, giang mai muộn, trứng cá đỏ, viêm da quanh miệng, bệnh Crohn v.v...
- Necrobiotic (collagenolytic) granulomas: Bao gồm mô bào, tế bào lympho, đại bào khổng lồ và kèm theo một vùng ly giải collagen, có thể gặp trong các bệnh lý như u hạt vòng, nốt thấp, bệnh Crohn...
- U hạt có thâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính (suppurative granuloma): Bệnh nhiễm nấm sporotrichosis, nhiễm mycetoma, viêm da mũ hoại thư...
- U hạt do dị vật: Trên mô học thấy có nhiều tế bào khổng lồ đa nhân bao quanh những dị vật có nguồn gốc bên ngoài và bên trong.



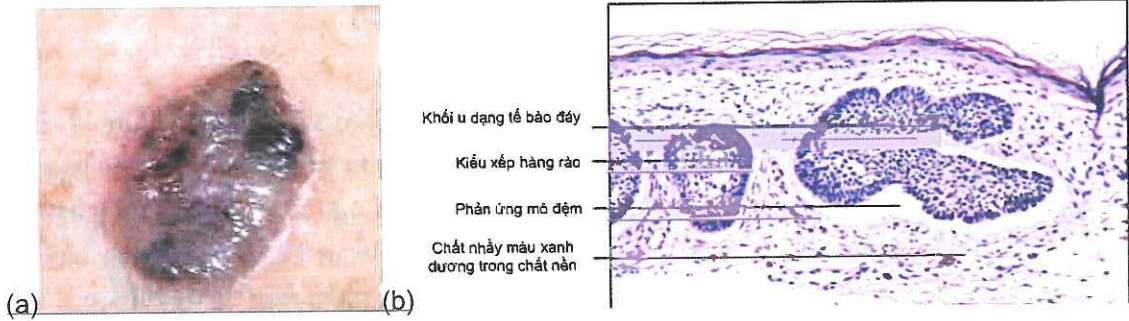
Hình 10-7. U hạt

(a) U hạt sarcoid với hình ảnh “mút táo” trên kính đê; (b) U hạt không hoại tử với tế bào nhiều nhân khổng lồ và ít tế bào lympho quanh u hạt trong bệnh sarcoidosis.

4.2. Tế bào dạng tế bào đáy (basaloid cells)

Là những tế bào có hình dạng gần giống nhưng không phải tế bào đáy, chúng có nhân đậm hình bầu dục và ít bào tương.

Các bệnh lý có sự hiện diện của những tế bào này là: ung thư tế bào đáy, dày sừng tiết bã, u tuyến bã, u tuyến mồ hôi...



Hình 10-8. Ung thư carcinoma tế bào đáy

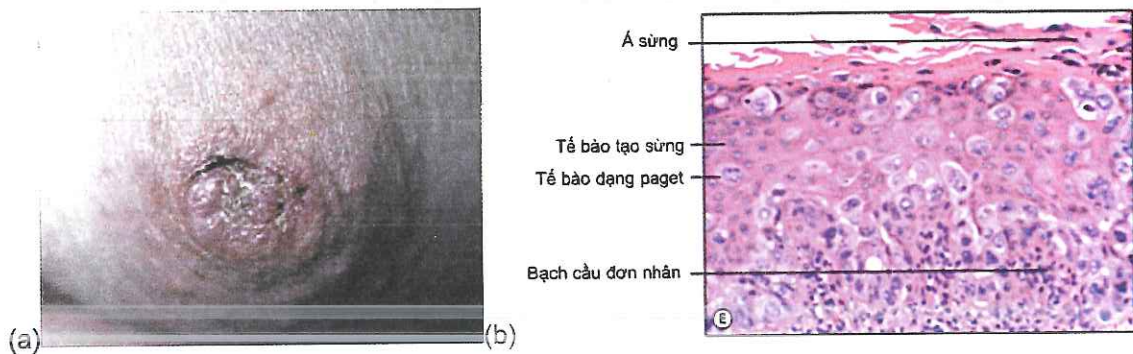
(a) Ung thư carcinoma tế bào đáy type nốt; (b) Hình ảnh những tế bào dạng tế bào đáy tập hợp lại thành đám (basaloid tumour). (Nguồn: "Practical dermatopathology, 2012")

4.3. Hướng thượng bì (epidermatopism) và tế bào dạng paget (pagetoid cells)

Hướng thượng bì diễn tả cho hiện tượng các tế bào tân sinh ác tính di chuyển vào thượng bì, thường không có kèm theo hiện tượng xốp bào rõ ràng.

Tế bào dạng paget là những tế bào trong thượng bì, có hình ảnh thường là nhạt màu hoặc không điển hình (Hình 10-9).

Một số bệnh lý có biểu hiện kể trên là: Bệnh Paget (Hình 10-9), bệnh Bowen, u hắc tố bào, mycosis fungoides, ung thư tuyến bã, v.v...



Hình 10-9. Bệnh Paget ở vú

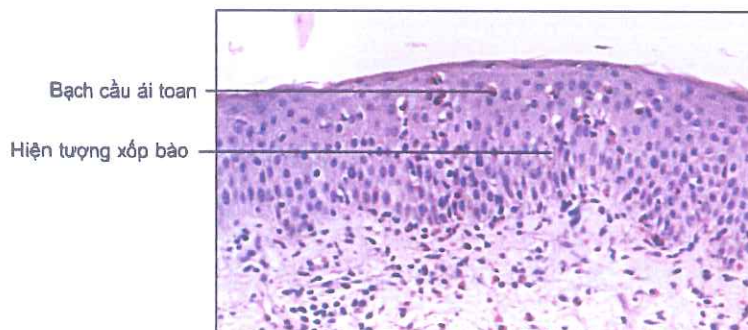
(a) Hình ảnh mảng hồng ban gồ lên, có tróc vảy, lan rộng ra xung quanh; (b) Hình ảnh tế bào dạng paget trong thượng bì quan sát trên giải phẫu bệnh da. (Nguồn: "Practical dermatopathology, 2012")

4.4. Thấm nhập tế bào bạch cầu ái toan

Bạch cầu ái toan hiện diện trong mẫu mô có thể là không đặc hiệu, nhưng trong một số trường hợp có thể gợi ý chẩn đoán.

Thấm nhập bạch cầu ái toan trong thượng bì có thể gặp trong bệnh lý viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm nang lông ái toan, bóng nước dạng pemphigus, v.v...

Thấm nhập bạch cầu ái toan trong bì có thể thấy trong viêm da tiếp xúc, phát ban do thuốc, viêm da cơ địa, hồng ban vòng, mycosis fungoides, mày đay sắc tố, mày đay, v.v...



Hình 10-10. Hình ảnh thấm nhập các tế bào bạch cầu ái toan vào trong vùng thượng bì kết hợp với hình ảnh xốp bào vùng thượng bì.

(Nguồn: "Practical dermatopathology, 2012")

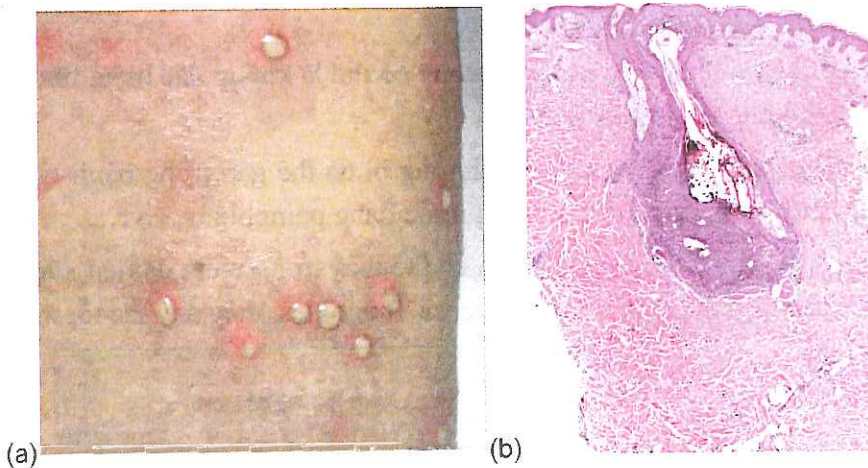
5. MỘT SỐ HÌNH THÁI BIẾN ĐỔI VIÊM

5.1. Viêm nang lông và quanh nang lông (folliculitis and perifolliculitis)

Viêm nang lông thường lan rộng ra vùng xung quanh dẫn đến tình trạng viêm quanh nang lông. Nhiễm trùng là nguyên nhân quan trọng thường gặp nhất của viêm nang lông. Có thể chia viêm nang lông thành hai nhóm bao gồm nhóm do nhiễm trùng và nhóm không do nhiễm trùng.

Bảng 10-1. Các loại tổn thương nang lông chính

Tổn thương viêm nang lông	Ví dụ minh họa
Nhiễm trùng nang lông nông	Chốc, nhiễm nấm, nhiễm herpes simplex, viêm nang lông do giang mai II...
Viêm nang lông nông không do nhiễm trùng	Mụn trứng cá Viêm nang lông mụn mủ ái toan
Nhiễm trùng nang lông sâu	Nấm da đầu nặng (kerion, favus), viêm nang lông do <i>Pityrosporum</i> , u hạt của Majocchi, viêm nang lông do herpes simplex...
Viêm nang lông sâu không do nhiễm trùng	Viêm tuyến mồ hôi nang mủ, trứng cá nặng (acne conglobata)...



Hình 10-11. Viêm nang lông do vi trùng *Staphylococcus aureus*

(a) Mụn mủ vùng nang lông trên vùng chân do nhiễm *Staphylococcus aureus*; (b) Mô học viêm nang lông có hình ảnh áp-xe nang lông và vùng quanh nang lông với sự thâm nhiễm dày đặc các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính. Nang lông bị giãn rộng và bị phá vỡ cấu trúc. (Nguồn: "Dermatology, 2018")

5.2. Dạng lichen hóa (lichenoid)

Dạng tổn thương này còn có tên gọi là “viêm da bề mặt” (‘interface dermatitis’) có đặc trưng là sự tổn thương tế bào đáy vùng thượng bì. Các tế bào có hiện tượng chết theo chương trình (apoptosis) với biểu hiện là những tế bào ưa acid bị thu nhỏ lại, với nhân phân mảnh nằm rải rác ở lớp màng đáy (gọi là thể Civatte). Thể Civatte rải rác tại lớp tế bào đáy và phản ứng hóa hốc gặp trong các phản ứng da do thuốc.

Những đặc điểm của tổn thương tế bào nên được ghi nhận vì có thể giúp gợi ý nguyên nhân bệnh sinh bao gồm:

- Dạng tổn thương tế bào đáy (thay đổi hóa hốc hay chết tế bào)
- Phân bố của các tế bào thâm nhiễm
- Sự hiện diện của sắc tố (prominent pigment incontinence)
- Sự hiện diện của hoại tử tế bào vệ tinh (satellite cell necrosis)

Một số bệnh lý da có biểu hiện là biến đổi mô học dạng lichen hóa là: Lichen phẳng, phát ban do thuốc, lupus đỏ, vẩy phấn dạng lichen

Hình ảnh vi thể của một số bất thường da thường gặp



Hình 10-12. Lichen phẳng

(a) Sẩn giới hạn rõ, kích thước thay đổi, bề mặt láng và có vân là điển hình của lichen phẳng; (Nguồn: "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2019"); (b) Lichen phẳng với các tế bào tạo sừng chết theo chương trình (apoptotic keratinocytes), còn gọi là thể Civatte hiện diện ở lớp đáy (đầu mũi tên). Có sự thâm nhập của các tế bào lympho vào thượng bì (nhuộm HE). (Nguồn: "Weedon's Skin Pathology, 2015")

(a) và (b) không cùng một bệnh nhân.

5.3. Viêm mô mỡ (panniculitis)

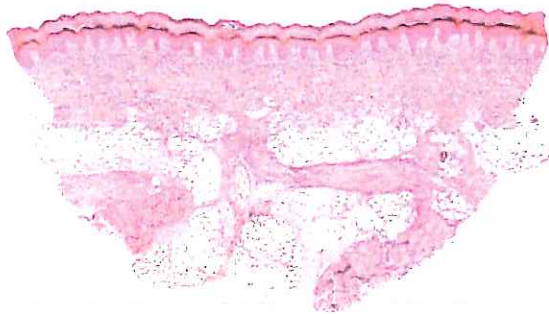
Tổn thương vùng mô mỡ trên mô học chủ yếu chia làm ba loại được trình bày trong bảng 10-2.

Bảng 10-2. Các loại tổn thương mô mỡ chính

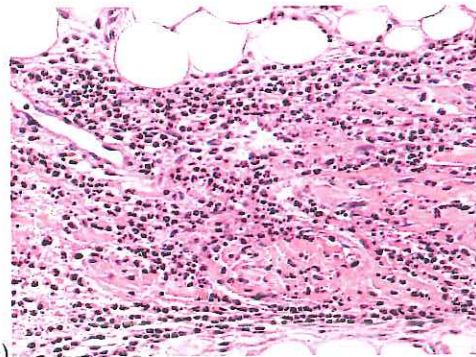
Tổn thương viêm mô mỡ	Đặc trưng	Ví dụ minh họa
Viêm mô mỡ vách	Hiện tượng viêm xảy ra ở vách giữa các tiểu thùy mỡ.	Hồng ban nút (Hình 10-13) Xơ cứng bì Cryoglobulinemia Hydroa vacciniforme
Viêm mô mỡ thùy	Hiện tượng viêm xảy ra ở toàn bộ tiểu thùy mỡ và đôi khi có ở cả vùng vách.	Viêm mô mỡ ái toan Viêm mô mỡ do nhiễm trùng Viêm mô mỡ do lupus Bệnh Weber-Christian
Viêm mô mỡ thứ phát sau viêm mạch máu lớn vùng mô mỡ	Vùng mô mỡ viêm giới hạn tại vùng phân bố mạch máu bị ảnh hưởng.	Viêm nút quanh động mạch tại da



(a)



(b)



(c)

Hình 10-13. Hình ảnh lâm sàng và mô bệnh học của hồng ban nút.

(a) Hồng ban nút biểu hiện các sang thương nhiều giai đoạn tập trung ở trước cẳng chân của một bệnh nhân nữ trưởng thành. Các sang thương mới nổi là mảng, nốt hồng ban trong khi các sang thương cũ chủ yếu là những dát đậm màu như là vết bầm; (b) Hình mô học ở độ phóng đại thấp cho thấy hình ảnh viêm vách thùy mỡ ở vùng mô mỡ dưới da; (c) Ở độ phóng đại cao hơn ghi nhận thâm nhập nhiều tế bào bạch cầu đa nhân trung tính giữa các bó sợi collagen. (Nguồn: "Rook's Textbook of Dermatology, 2016").

5.4. Viêm mạch (vasculitis)

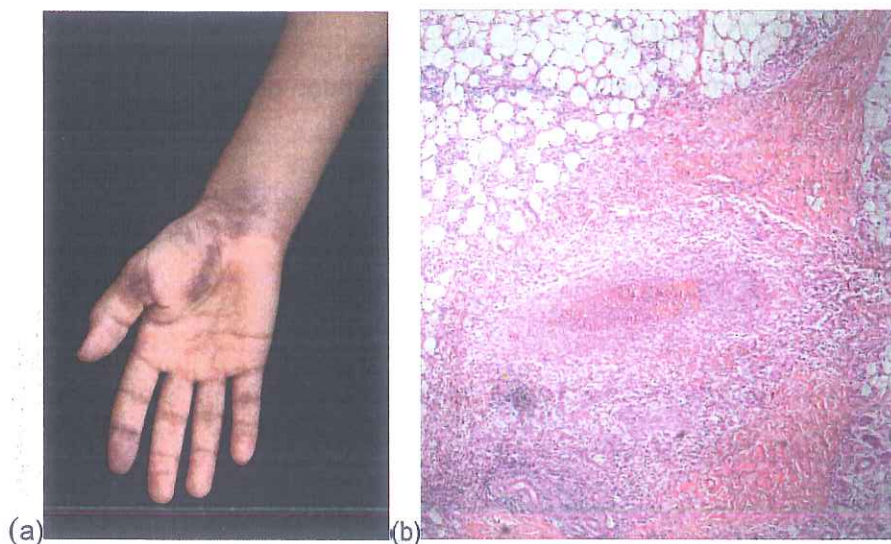
Đây là nhóm biểu hiện mô tả sự bất thường mạch máu, mà thường gặp nhất là biểu hiện viêm mạch máu. Viêm mạch máu được định nghĩa là tiến trình viêm xảy ra ở thành mạch máu ở tất cả các kích thước khác nhau. Chẩn đoán viêm mạch máu dựa vào sự thâm nhiễm quanh mạch máu và thành mạch máu của các tế bào viêm.

Một số bệnh lý khác có biểu hiện tại mạch máu khác bao gồm:

- Ban xuất huyết không viêm (chấn thương, phát ban xuất huyết do thuốc, ban xuất huyết lành tính ở người già)
- Bệnh mạch máu tắc nghẽn (xuất huyết giảm tiểu cầu, cryoglobulinemia, thiếu protein C và protein S, hoại tử do warfarin, hội chứng kháng phospholipid...)

Hình ảnh vi thể của một số bất thường da thường gặp

- Mày đay
- Viêm mạch cấp tính (viêm mạch quá mẫn, viêm mạch ái toan, viêm mạch mày đay, viêm nút quanh động mạch (Hình 10-14), bệnh Kawasaki, viêm mạch trong nhiễm trùng...).



Hình 10-14. Viêm nút quanh động mạch

(a) Những nốt, cục đau nhức, màu tím sẫm, trên nền mảng tím xanh dạng lưới (livedo); (b) Mô học có hình ảnh hoại tử thành mạch máu, thâm nhập tế bào viêm vách tiểu thụỷ mỡ cũng được ghi nhận.

6. KẾT LUẬN

Giải phẫu bệnh da đóng vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh. Việc phân tích các dấu hiệu bất thường trên giải phẫu bệnh da đòi hỏi nhận biết và phân tích các hình ảnh thay đổi của các thành phần cấu tạo của da, bao gồm những thay đổi trong thượng bì, thay đổi trong lớp bì và mô mỡ, đặc điểm của thành phần và cách sắp xếp của các tế bào viêm hoặc tế bào tân sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bologna Jean L., Schaffer Julie V., Cerroni Lorenzo (2018), *Dermatology*, Elsevier Saunders, Amsterdam, 4th, pp.1 – 43
2. Griffiths Christopher E. M., Barker Jonathan, Bleiker Tanya et al. (2016), *Rook's textbook of Dermatology*, John Wiley & Sons, Wiley Blackwell, 9th, pp. 3.1 – 3.40
3. James W. Patterson (2015), *Weedon's Skin Pathology*, Elsevier, 4th, pp 4 – 18.

Da liễu cơ bản

4. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz (2008), *Fitzpatrick's Textbook of Dermatology*, McGraw-Hill, New York, 8th, pp. 42 – 57.
5. Ronald P Rapini (2012), *Practical dermatopathology*, Elsevier, 5th, pp. 1 – 44.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Tăng sản thượng bì kèm tăng sinh mạch máu dọc theo mào thượng bì là hình ảnh đặc trưng của bệnh:

- a. Viêm da cơ địa
- b. Ghẻ
- c. Vảy nến thông thường
- d. Lichen phẳng

Câu 2. Hồng ban nút có dạng tổn thương tương ứng trên mô học là gì?

- a. Tăng sản thượng bì và dày lớp sừng
- b. Viêm mô mỡ
- c. Thấm nhập các tế bào viêm ở lớp bì
- d. Viêm mạch máu nhỏ

Câu 3. Đặc điểm lâm sàng nào gợi ý sang thương là bóng nước trong thượng bì?

- a. Bóng nước căng, khó vỡ
- b. Bóng nước chùng, dễ vỡ
- c. Bóng nước kèm hồng ban phù nề
- d. Nghiệm pháp Nicolsky âm tính

Câu 4. Hiện tượng á sừng có đặc điểm nào sau đây?

- a. Dày lớp sừng của thượng bì
- b. Tế bào còn nhân trong lớp sừng
- c. Dày của lớp gai trong thượng bì
- d. Livedo (dạng mạng lưới)

Câu 5. Điều nào sau đây đúng với viêm nang lông?

- a. Nguyên nhân chủ yếu là bệnh nhiễm trùng
- b. Khi lành để lại sẹo
- c. Hoại tử các lớp tế bào vùng thượng bì
- d. Bóng mũ dưới thượng bì, thấm nhập tế bào viêm

MIỄN DỊCH Ở DA

ThS.BS. Võ Quang Đình

Mục tiêu học tập

- Trình bày được các thành phần của miễn dịch bẩm sinh ở da.
- Trình bày được chức năng của các thành phần của miễn dịch bẩm sinh ở da.
- Trình bày được các thành phần của miễn dịch thụ đắc ở da.
- Trình bày được chức năng của các thành phần của miễn dịch thụ đắc ở da.

1. MỞ ĐẦU

Hệ miễn dịch ở người bao gồm hai phần với chức năng riêng biệt, bao gồm miễn dịch tự nhiên (bẩm sinh) và miễn dịch thích nghi (thụ đắc). Hai thành phần này có nhiều loại thụ thể nhận biết khác nhau và khác nhau về tốc độ phản ứng với các tác nhân đe dọa đến ký chủ.



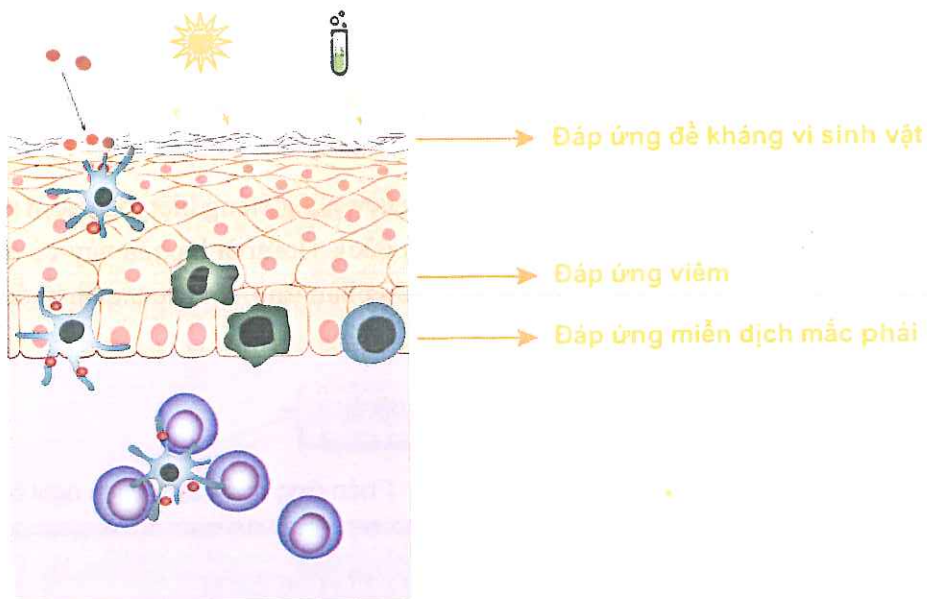
Sơ đồ 11-1. Đáp ứng miễn dịch

(Nguồn: "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2012")

2. MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN

Ký chủ sử dụng các cơ chế miễn dịch tự bảo vệ cho mình ngay tức thì được gọi là miễn dịch tự nhiên. Miễn dịch này bao gồm hàng rào da và niêm mạc; các yếu tố hòa tan như bổ thể, peptide kháng khuẩn, chemokine và cytokine; và các tế bào như đại thực bào, tế bào đơn nhân, tế bào tua, tế bào diệt tự nhiên (natural killer cell=NK cell) và bạch cầu đa nhân (Hình 11-1).

Những hoạt động trực tiếp và quan trọng của các tế bào trong hệ miễn dịch tự nhiên gồm: (1) phát hiện nhanh mầm bệnh, (2) thực bào, (3) kháng khuẩn. Ngoài ra, hệ miễn dịch tự nhiên còn có vai trò gián tiếp trong việc hướng dẫn và xác định loại phản ứng thích nghi do tế bào T và B. Trong phản ứng viêm, miễn dịch tự nhiên còn gây tổn thương mô.



Hình 11-1. Phản ứng miễn dịch tự nhiên ở da

Đáp ứng để kháng vi sinh vật gồm defensins, cathelicidins/psoriasin, oxygen phản ứng trung gian; Đáp ứng viêm gồm cytokine, chemokine, peptide thần kinh, elcosanoid; Đáp ứng miễn dịch mắc phải gồm hoạt hóa tế bào T. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

2.1. Hàng rào vật lý và hóa học của da

Da đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống các tác nhân gây hại từ môi trường bên ngoài. Lớp thượng bì ngăn cản sự xâm nhập của các vi sinh vật, độc tố và chất hóa học; hấp thu và ngăn chặn tia sáng mặt trời và tia ion hóa; và ngăn cản sự mất nước.

2.2. Các phân tử trong miễn dịch tự nhiên

2.2.1. Bỏ thể

Một trong những cơ chế phòng vệ đầu tiên của miễn dịch tự nhiên khi mầm bệnh vượt qua hàng rào da là con đường nhánh của bỏ thể (alternative pathway). Trong con đường này, cơ chế bảo vệ ký chủ được kích hoạt ngay khi gặp mầm bệnh mà không cần 5 – 7 ngày để sản xuất kháng thể.

2.2.2. Các peptide kháng khuẩn

Hoạt động kháng khuẩn của các peptide này liên quan đến khả năng gắn kết với màng của vi khuẩn và hình thành các lỗ trên màng, từ đó tiêu diệt vi khuẩn. Các peptide kháng khuẩn ở da gồm human β -defensin (HBD-1, HBD-2, HBD-3), cathelicidin (LL-37), psoriasin và RNase7 do các tế bào tạo sừng sản xuất và dermcidin do tuyến mồ hôi tiết ra.

- β -defensin là peptide kháng khuẩn giàu cystein, trọng lượng phân tử thấp và tích điện dương. HBD-1 có tác dụng chống lại vi trùng Gram âm và góp phần trong biệt hóa tế bào tạo sừng. HBD-2 có tác dụng chống lại *Pseudomonas aeruginosa* và *Escherichia coli* và kiềm khuẩn yếu với vi trùng Gram dương như *Staphylococcus aureus*. HBD-3 có tác dụng diệt khuẩn mạnh với vi trùng Gram dương như *S. aureus* và *Enterococcus faecium* kháng vancomycin. Ngoài ra, các β -defensin còn hấp dẫn các tế bào tua và tế bào T nhờ qua thụ thể CC chemokine receptor 6 (CCR6) qua đó tạo mối liên kết giữa miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thích nghi ở da.
- Cathelicidin (LL-37) là peptide kháng khuẩn tích điện dương, mang vùng (domain) kháng khuẩn ở đầu C tận có tác dụng chống vi trùng, vi nấm và siêu vi. Trong bệnh viêm da cơ địa, LL-37 giảm do tác dụng của cytokine IL-14 và IL-13 (interleukin-IL) và vùng da bệnh dễ nhạy cảm với vi trùng *S. aureus* và siêu vi (vaccinia virus và herpes simplex virus).
- Psoriasin đóng vai trò quan trọng trong diệt vi trùng đường ruột *E. coli* và có khả năng hóa hấp dẫn tế bào CD4 và bạch đa nhân trung tính.
- RNase 7 có tác dụng kháng khuẩn phổ rộng chống lại *S. aureus*, *P. acnes*, *P. aeruginosa*, *E. coli* và *C. albicans*.
- Dermcidin là peptide kháng khuẩn do tuyến mồ hôi tiết ra có tác dụng kháng khuẩn phổ rộng chống lại *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* và *C. albicans*.

2.2.3. Thụ thể nhận dạng mẫu (pattern recognition receptor)

Hệ miễn dịch tự nhiên nhận biết và phá hủy mầm bệnh qua các thụ thể nằm trên các tế bào thực bào. Phản ứng miễn dịch tự nhiên dựa vào một bộ tương đối nhỏ các thụ thể được mã hóa dòng mầm có thể nhận biết các mẫu phân tử của một nhóm lớn các mầm bệnh. Các mẫu phân tử liên quan mầm bệnh đặc hiệu cho vi trùng và không hiện diện ở ký chủ. Vì thế, hệ miễn dịch tự nhiên có khả năng phân biệt ký chủ và không phải ký chủ một cách thông minh cũng như truyền thông tin này đến hệ miễn dịch thích nghi.

Các thụ thể này gồm Toll-like receptor (TLR), NOD protein, thụ thể kích thích hiện diện trên protein tế bào dạng tùy (triggering receptors expressed on myeloid cell protein-TREM), họ các phân tử Siglec và một nhóm thụ thể lectin loại C (C-type lectin receptor).

Toll-like receptor đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch tự nhiên. Đầu tiên, TLR nhận biết các mẫu phân tử liên quan mầm bệnh hiện diện ở vi trùng, vi nấm và siêu vi. Thứ hai, TLR hiện diện ở vị trí tiếp xúc với mầm bệnh nguy hại. Thứ ba, sự kích hoạt TLR tạo ra các tín hiệu kích thích sản xuất các phân tử kháng khuẩn, thúc đẩy sự hiện diện của các phân tử đồng kích thích, phóng thích các cytokine và gia tăng phản ứng miễn dịch thích nghi. Thứ tư, TLR trực tiếp kích hoạt cơ chế phòng vệ của ký chủ chống lại tác nhân xâm nhập.

Sự hiện diện của TLR trên các tế bào của dòng đơn bào/đại thực bào phù hợp với vai trò của các TLR trong việc điều hòa các phản ứng viêm thông qua phóng thích các cytokine. Sự kích hoạt TLR ở nhiều loại tế bào sẽ kích thích giải phóng các cytokine tiền viêm và điều hòa miễn dịch. Các TLR có thể điều hòa quá trình thực bào hoặc thông qua tăng cường hòa màng tế bào với khoang lysosome hoặc thông qua việc tạo ra một chương trình gen thực bào bao gồm nhiều thụ thể “dọn rác” (scavenger receptor).

2.3. Các tế bào trong miễn dịch tự nhiên

2.3.1. Thực bào

Hai loại tế bào chính trong miễn dịch tự nhiên có chức năng thực bào là đại thực bào và bạch cầu đa nhân. Các tế bào này có nhiệm vụ bắt giữ, nhận biết và phá hủy mầm bệnh. Các chức năng này được điều hòa thông qua TLR và bổ thể. Các bạch cầu đa nhân bình thường không có ở da. Tuy nhiên, trong quá trình viêm, các tế bào này di chuyển đến vị trí nhiễm trùng và viêm và chúng là những tế bào thực bào xuất hiện sớm nhất. Các tế bào này có các thụ thể (TLR) nhận biết trực tiếp mầm bệnh và chúng có các FcγRIII/CD16 và C3bR/CD35 nên có thể thực bào vi trùng được bao phủ bởi kháng thể và thành phần bổ thể C3b.

2.3.2. Tế bào diệt tự nhiên (NK)

Các tế bào diệt tự nhiên xuất hiện dưới dạng tế bào lympho hạt lớn. Ở người, đa số các tế bào này có kiểu hình CD3⁻, CD56⁺, CD16⁺, CD94⁺ và CD161⁺. Chúng có chức năng tìm kiếm các tế bào bị thay đổi, bị biến dạng hoặc bị nhiễm siêu vi (như cytomegavirus), vi trùng (như *Listeria monocytogenes*) hoặc ký sinh trùng (như *Toxoplasma gondii*). Các mầm bệnh bị giết trực tiếp qua cơ chế phụ thuộc phối tử (ligand) perforin/granzyme hoặc Fas/Fas (FasL) hay gián tiếp qua phóng thích cytokine.

2.3.3. Tế bào tạo sừng (keratinocyte)

Ngoài việc tạo hàng rào vật lý bảo vệ, các tế bào tạo sừng còn tham gia miễn dịch tự nhiên bằng cách tạo ra một phản ứng miễn dịch/ viêm thông qua việc tiết ra các cytokine, chemokine, chất chuyển hóa của arachidonic acid, thành phần bổ thể và peptide kháng khuẩn.

3. MIỄN DỊCH THÍCH NGHI

Độ mạnh và loại phản ứng tự nhiên quyết định cả chất lượng và số lượng của một phản ứng thích nghi được khởi xướng bởi tế bào trình diện kháng nguyên ở thượng bì (Antigen-presenting cell-APC hay tế bào Langerhans-LC) và tế bào tua ở bì (dendritic cell-DC). Tế bào lympho và kháng thể đóng vai trò chính trong phản ứng này.

3.1. Tế bào lympho

Có 3 loại tế bào lympho trong hệ miễn dịch ở người: Tế bào B, tế bào T và tế bào NK. Đáp ứng miễn dịch thích nghi qua trung gian bởi tế bào B và T. Vai trò duy nhất của các tế bào này là nhận ra tính đặc hiệu của kháng nguyên. Tất cả các tế bào lympho có nguồn gốc từ một tế bào gốc tủy xương phổ biến.

3.1.1. Tế bào B

Tế bào B trưởng thành ở gan thai nhi và tủy xương người trưởng thành. Chúng tạo ra các phức hợp kháng thể và protein liên kết đặc biệt với các phân tử cụ thể được gọi là kháng nguyên. Mỗi tế bào B tạo ra một loại kháng thể khác nhau. Một số kháng thể hiện diện trên bề mặt tế bào B, giúp tế bào B đó nhận biết một kháng nguyên cụ thể. Các tế bào B sau đó biệt hóa thành các tương bào, đây là các tế bào sản xuất kháng thể. Các kháng thể (Ig) do tương bào tiết ra gồm IgA, IgD, IgE, IgG và IgM. Các kháng thể gắn với các tác nhân vi sinh vật và trung hòa chúng hoặc tạo điều kiện cho các thực bào bắt giữ và tiêu diệt mầm bệnh.

Da liễu cơ bản

IgA tìm thấy trong các mô niêm mạc, nước bọt, nước mắt hoặc sữa mẹ và ngăn chặn sự xâm nhập của các mầm bệnh khác nhau.

IgD hoạt động chủ yếu như một thụ thể kháng nguyên trên các tế bào B và kích hoạt các tế bào mast và bạch cầu ưa kiềm (basophil) để tạo ra các yếu tố kháng khuẩn.

IgE liên kết với các chất gây dị ứng trên tế bào mast và bạch cầu ưa kiềm, kích hoạt giải phóng histamine và các phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ và mày đay. Ngoài ra, IgE còn có thể bảo vệ chống lại nhiễm ký sinh trùng và giun sán.

IgG góp phần bảo vệ miễn dịch chống lại mầm bệnh ngoại bào. Đây là kháng thể duy nhất có khả năng vượt qua nhau thai để bảo vệ thai nhi.

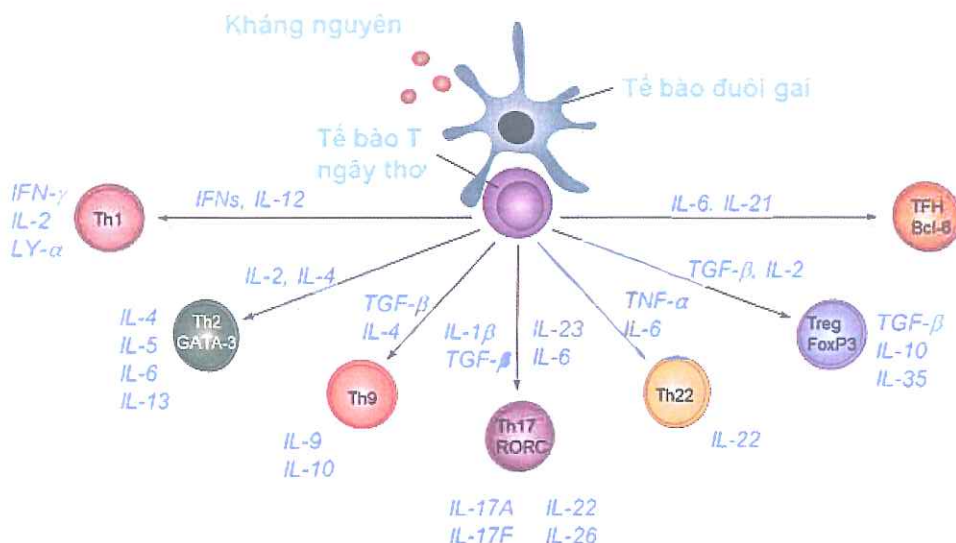
IgM có sẵn trên bề mặt tế bào B hoặc ở dạng tiết và loại bỏ vi khuẩn trong giai đoạn đầu của miễn dịch thể trước khi sản xuất đủ IgG.

Kháng thể cũng chịu trách nhiệm trung gian một số bệnh lý ở da. Đặc biệt, các kháng thể chống lại tự kháng nguyên (chủ yếu là IgG, cũng như IgA) dẫn đến bệnh tự miễn, tiêu biểu trong sinh bệnh học của bệnh pemphigus và bệnh bóng nước dạng pemphigus.

3.1.2. Tế bào T

Các tế bào T trưởng thành trong tuyến ức, nơi chúng được chọn để sống hoặc chết. Những tế bào T có khả năng nhận ra các kháng nguyên lạ và có thể đi vào tuần hoàn. Các tế bào T có khả năng độc đáo giúp định hướng các tế bào khác của hệ thống miễn dịch. Chúng làm điều này bằng cách phóng thích các cytokine. Ví dụ, các tế bào T góp phần vào miễn dịch qua trung gian tế bào (cell-mediated immunity-CMI), cần thiết để loại bỏ mầm bệnh nội bào, bằng cách giải phóng các cytokine kích hoạt các đại thực bào và các tế bào T khác (Hình 11-2). Các tế bào T sản xuất các cytokine kích hoạt các tế bào NK và cho phép sự phát triển, biệt hóa và kích hoạt các tế bào B.

Các tế bào T được phân loại và phân chia theo các cách khác nhau: (1) trên cơ sở thụ thể tế bào T; (2) trên cơ sở các phân tử phụ CD4 và CD8; (3) trên cơ sở trạng thái kích hoạt của chúng: các tế bào T ngây thơ (T naïve), T nhớ (memory T), T hiệu ứng (effector T); và (4) trên cơ sở vai trò chức năng của chúng trong đáp ứng miễn dịch, thường liên quan đến đặc tính bài tiết cytokine của quần thể tế bào tương ứng.



Hình 11-2. Biệt hóa tế bào T

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

3.1.3. Tế bào T giúp đỡ CD4+ (T helper CD4+)

Các tế bào T CD4+ rất quan trọng trong việc giúp các tế bào B tạo ra các kháng thể bằng cách kích hoạt sự biệt hóa của chúng thành các tương bào trong phản ứng miễn dịch dịch thể.

Tế bào T này được đặt tên là T giúp đỡ (T helper-Th). Các tế bào T CD4+ đại diện cho một quần thể tế bào không đồng nhất với chức năng đa dạng tùy thuộc vào môi trường, đóng vai trò trung tâm trong miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể. Các tế bào T CD4+ hiệu ứng bảo vệ chống lại mầm bệnh chủ yếu bằng cách sản xuất các cytokine Th1, Th2 hoặc Th17 (IFN- γ -Interferon, IL-4, IL-17) và ảnh hưởng đến các phản ứng miễn dịch thông qua cả hai chức năng “giúp đỡ” và “hiệu ứng”. Các tế bào T CD4+ điều hòa (regulatory T CD4+) có khả năng làm giảm điều hòa các phản ứng hiệu ứng không tương xứng với tự kháng nguyên.

3.1.4. Tế bào T gây độc tế bào CD8+

Trong phản ứng với mầm bệnh nội bào (siêu vi), tế bào T có tác dụng ly giải tế bào nhiễm bệnh. Các tế bào T có khả năng nhận biết và phản ứng với các peptide kháng nguyên được mã hóa bởi mầm bệnh này và hiển thị trên bề mặt tế bào. Để điều này xảy ra, các kháng nguyên có trong chất lỏng nội bào (cytosol) được phân cắt thành các peptide nhỏ bởi một phức hợp men protease, được gọi là proteasome. Các mảnh peptide sau đó được vận chuyển từ cytosol vào trong lòng của mạng lưới nội chất (endoplasmic

reticulum), nơi chúng liên kết với MHC (major histocompatibility complex-phức hợp tương thích mô chính) nhóm I. Các phức hợp peptide-MHC nhóm I này được đưa đến bộ máy Golgi và sau đó đến bề mặt tế bào. Khi đó, các tế bào T CD8+ trở thành tế bào T sát thủ có khả năng hiển thị tín hiệu kháng nguyên và cung cấp tín hiệu trợ giúp từ các tế bào T CD4+.

3.1.5. Tế bào T ngây thơ (naïve T)

Trong tuyến ức, các tế bào T trưởng thành có ái tính thấp với các tự peptide (self-peptide)/phân tử MHC được phóng thích vào máu và hình thành nên các tế bào T ngây thơ tồn tại lâu dài. Trong một phản ứng miễn dịch, các tế bào Th/ Tc ngây thơ có thể biệt hóa thành một số loại tế bào T chức năng: (1) tế bào Th1; (2) tế bào Th2; (3) tế bào Th17; (4) tế bào T diệt tự nhiên (NKT); (5) tế bào T điều hòa (Treg); và (6) tế bào T giúp đỡ ở nang (T follicular helper-Tfh).

3.1.6. Tế bào T giúp đỡ loại 1 và 2 (Th1/Th2)

Các tế bào T tạo ra IL-2, IFN- γ và TNF (Tumor Necrosis Factor-yếu tố hoại tử u) được gọi là các tế bào Th1. Chúng là những chất chuyên chở chính của miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI). Các tế bào Th2 tạo ra IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 và IL-15 chịu trách nhiệm chính trong miễn dịch ngoại bào.

Khả năng đáp ứng miễn dịch tự nhiên phát triển phản ứng Th1 được thực hiện qua trung gian IL-12. Để đáp ứng với các mầm bệnh khác nhau, các tế bào nhận diện kháng nguyên bao gồm tế bào tua và đại thực bào phóng thích IL-12. IL-12 tác động lên các tế bào NK giải phóng IFN- γ . Sự hiện diện của IL-12, IL-2 và IFN- γ , với việc thiếu IL-4 tương đối, tạo điều kiện cho các phản ứng Th1. Ngược lại, để đáp ứng với các chất gây dị ứng hoặc mầm bệnh ngoại bào, tế bào mast hoặc tế bào ưa kiềm phóng thích IL-4 và không có IFN- γ dẫn đến sự biệt hóa các tế bào T theo con đường Th2. Các tế bào tạo sừng cũng ảnh hưởng đến phản ứng cytokine của tế bào T. Các tế bào tạo sừng có thể sản xuất IL-10, đặc biệt sau khi tiếp xúc với tia UVB. IL-10 được phóng thích làm giảm các phản ứng Th1 và tạo điều kiện phát triển các phản ứng Th2.

3.1.7. Tế bào T giúp đỡ loại 17 (Th17)

Không phải mọi phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T và/hoặc bệnh có thể được giải thích dễ dàng bằng mô hình Th1/Th2. Một số quần thể tế bào T được đặc trưng bởi sự tiết IL-17. Do đó, các tế bào này được gọi là các tế bào Th17. Các tế bào Th17 có thể bắt nguồn từ một tập hợp nhỏ của các tế bào T CD4+ mang NKP-1A (CD161) lectin loại C liên kết với tế bào NK, có trong máu cuống rốn và tuyến ức trẻ sơ sinh. Sự biệt hóa của tế bào Th17 ở người phụ thuộc mạnh mẽ vào IL-23, một thành viên của gia đình IL-12, cũng như IL-1 β , IL-6 và TGF- γ liều thấp.

Sự hình thành các tế bào Th17 từ các tế bào T ngây thơ có thể bị ức chế bởi IFN- γ và IL-4, qua cơ chế điều hòa chéo giữa các tế bào Th1, Th2 và Th17. Một trong những vai trò sinh lý chính của các tế bào Th17 là thúc đẩy bảo vệ chống lại nấm, động vật nguyên sinh, siêu vi và nhiều loại vi khuẩn ngoại bào, nhưng các tế bào Th17 cũng liên quan với các bệnh tự miễn và viêm nhiễm như viêm thần kinh, hen, lupus, viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn và đặc biệt nhất là bệnh vẩy nến. Các tế bào Th17 cũng đóng một vai trò trong khả năng chống ung thư. Điều quan trọng, IL-17 không chỉ giới hạn ở các tế bào T CD4+ mà còn được phát hiện trong các tế bào T CD8+. Các tế bào Th17 thực hiện chức năng của chúng bằng cách sản xuất các cytokine hiệu ứng bao gồm IL-17A, IL-17F, IL-22 và IL-26.

3.1.8. Tế bào T điều hòa (Treg)

Một loại tế bào T điều hòa miễn dịch quan trọng kiểm soát các phản ứng miễn dịch được gọi là tế bào T điều hòa. Các tế bào Treg được tạo ra bởi các tế bào trình diện kháng nguyên/tế bào tua chưa trưởng thành và đóng vai trò chính trong việc duy trì khả năng dung nạp các tự kháng nguyên ở ngoại vi.

Mất tế bào Treg là nguyên nhân gây tự miễn dịch đặc hiệu cho cơ quan ở chuột dẫn đến viêm tuyến giáp, viêm tuyến thượng thận, viêm bàng quang và viêm tinh hoàn. Các tế bào Treg cũng rất quan trọng trong kiểm soát cường độ và thời gian đáp ứng miễn dịch với vi khuẩn.

3.1.9. Tế bào T giúp đỡ ở nang (Tfh)

Các tế bào Tfh đại diện cho một tập hợp con riêng biệt của các tế bào T CD4+ được tìm thấy với số lượng hạn chế, đặc biệt là trong các khu vực tế bào B của hạch bạch huyết và lách. Chúng có vai trò quan trọng trong việc điều phối các phản ứng của tế bào B phụ thuộc vào tế bào T, sản xuất IL-21 và các phân tử đồng kích thích, đồng ức chế tương ứng với sự kích hoạt tế bào T và chết tế bào theo chương trình.

3.1.10. Tế bào lympho ở da bình thường và da bệnh

Da người bình thường chứa khoảng 1 triệu tế bào T trên 1 cm², 2 – 3% trong số đó nằm trong lớp thượng bì, chủ yếu ở lớp đáy và các lớp trên đáy. Các tế bào T ở lớp bì tập hợp chủ yếu xung quanh các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch của đám rối nông ở lớp bì nhú và thường nằm ngay bên dưới vùng nổi thượng bì và bì hoặc gắn với các phần phụ như nang lông và tuyến mồ hôi.

Dấu hiệu trực tiếp nhất của quần thể tế bào T có liên quan với da là xác định số lượng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên. Bình thường có 1/1.000 – 1/10.000 tế bào T trong máu ngoại vi, nhưng chỉ 1/50 – 1/100 tế bào T nhận diện kháng nguyên gây bệnh tại các vị trí

Da liễu cơ bản

viêm. Do đó, các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên tại vị trí da viêm nhiều gấp 100 lần so với trong máu ngoại vi.

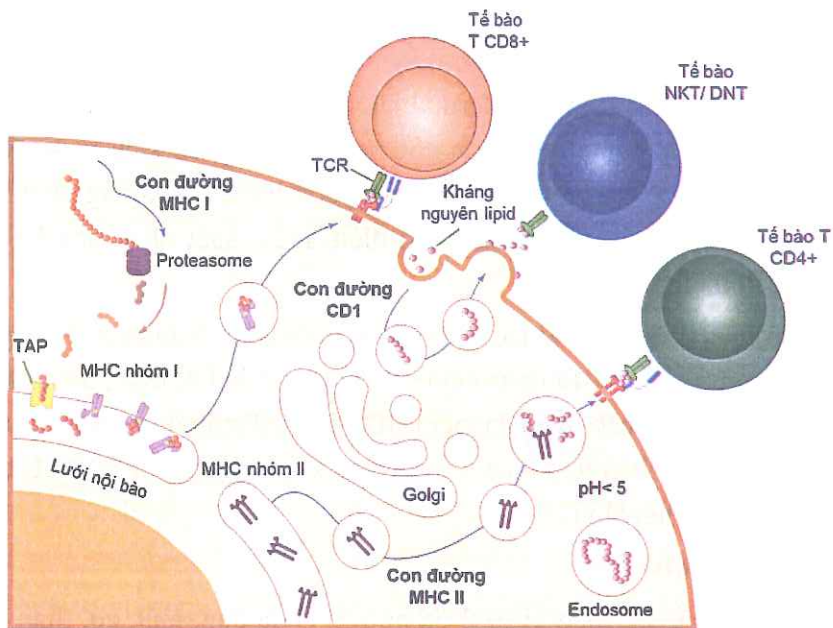
Cơ chế bệnh sinh của một số bệnh liên quan đến tế bào T mà ban đầu thuộc về Th1 (ví dụ, bệnh vẩy nến, viêm da tiếp xúc dị ứng) hoặc Th2 (viêm da cơ địa) rất phức tạp và đôi khi đặc hiệu giai đoạn. Các tế bào Th17 và/hoặc Th22 đóng vai trò chính trong bệnh vẩy nến và viêm da tiếp xúc dị ứng. Trong viêm da cơ địa, các tổn thương cấp tính chứa không chỉ các tế bào Th2, mà cả các tế bào Th17 và Th22; tuy nhiên, trong giai đoạn mạn tính, các tế bào Th1 chiếm ưu thế.

3.2. Tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen presenting cell-APC)

Các tế bào lympho là các tế bào duy nhất có khả năng nhận ra các kháng nguyên. Quá trình nhận biết của các tế bào T phụ thuộc vào sự hiện diện của các tế bào trình diện kháng nguyên. Không giống như tế bào B, tế bào T không thể nhận ra kháng nguyên protein hòa tan; thụ thể kháng nguyên của chúng (TCR) được thiết kế để nhận ra các peptide có nguồn gốc kháng nguyên liên kết với các phân tử được mã hóa theo locus MHC được biểu thị bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (Hình 11-3).

Hầu hết các tế bào T CD8+, được định sẵn để trở thành tế bào T gây độc tế bào, nhận biết kháng nguyên nội sinh thông qua các phân tử MHC nhóm I. Nhiều loại tế bào có thể đóng vai trò là tế bào trình diện kháng nguyên liên quan với MHC nhóm I và/hoặc là mục tiêu cho cuộc tấn công bởi tế bào T phụ thuộc MHC nhóm I.

Để kích hoạt tính đặc hiệu kháng nguyên của tế bào T CD4+, các peptide có nguồn gốc kháng nguyên ngoại sinh được trình diện thông qua các phân tử MHC nhóm II. Khi đó các peptide được tạo ra trong con đường nội bào, endosome/lysosome và liên kết với các phân tử MHC nhóm II. Phức hợp MHC-peptide được hiển thị ở bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên khi gặp thụ thể tế bào T của các tế bào T CD4+. Trong sự trình diện kháng nguyên phụ thuộc MHC nhóm II, các tế bào tua (bao gồm tế bào Langerhans và tế bào tua ở lớp bì), tế bào B và tế bào đơn nhân/đại thực bào được kích hoạt là quần thể tế bào trình diện kháng nguyên chính. Trong số này, các tế bào tua hoạt động như một tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp, tức là, có khả năng di chuyển và kích thích các phản ứng đặc hiệu kháng nguyên của các tế bào T ngây thơ, nghỉ ngơi.



Hình 11-3. Con đường xử lý kháng nguyên

MHC: major histocompatibility complex; NKT: natural killer T; TAP = transporter associated with antigen processing; TCR = T-cell receptor. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

3.2.1. Tế bào tua (dendritic cell – DC)

DC là APC duy nhất có khả năng tương tác với các tế bào T ngây thơ. Tùy thuộc vào trạng thái kích hoạt DC (tức là trưởng thành so với chưa trưởng thành), sự tiếp xúc tế bào sẽ dẫn đến phản ứng tế bào T sinh sản hoặc không sinh sản. Các DC hiện diện ở mọi loại mô trong cơ thể trong điều kiện cân bằng nội môi (DC bản địa) và tình trạng viêm (DC viêm). Cả DC bản địa và DC viêm đều xuất phát từ tế bào gốc tạo máu và tế bào tổ tiên trong tủy xương. Tế bào tiền thân của DC có thể được tìm thấy ở nhiều vị trí trên khắp cơ thể như tủy xương, tuyến ức cũng như các cơ quan bạch huyết ngoại vi bao gồm cả máu. Khi đến ngoại vi, chúng hoặc trải qua một quá trình khác biệt hóa hoặc duy trì mật độ của chúng bằng cách tự đổi mới. Các DC viêm chủ yếu được huy động vào các mô từ các tế bào tiền thân ở máu ngoại biên sau khi nhận được tín hiệu nguy hiểm. Chúng có thể không tạo thành một quần thể DC, nhưng đại diện cho trạng thái kích hoạt của một DC nhất định.

Ở ngoại vi, các DC biệt hóa tập trung ở các khu vực ngoại mạch, tìm vi khuẩn xâm nhập trong môi trường xung quanh và luôn chuẩn bị để bắt giữ kháng nguyên. Trong điều kiện cân bằng nội môi, phần lớn các DC ở trạng thái chưa trưởng thành cho phép chúng bắt giữ kháng nguyên một cách hiệu quả với sự trợ giúp của các vị trí thụ thể đặc hiệu.

3.2.2. Tế bào tua ở da bình thường và da bệnh

Về cơ bản, da người bình thường tìm thấy một số APC bao gồm tế bào Langerhans (LC) thượng bì và tế bào tua ở lớp bì (dermal DC). LC và DDC là tế bào bạch cầu dòng-âm tính (lineage-negative, Lin-) có nguồn gốc từ tủy xương, có kiểu hình và chức năng giống với các DC khác có trong hầu hết các mô bạch huyết và không phải bạch huyết. Chúng là người gác cổng của hệ thống miễn dịch, kiểm soát phản ứng khi mô bị tổn thương và/hoặc cân bằng nội môi.

Trong tình trạng viêm, các loại DC không cư trú ở da bình thường sẽ xuất hiện trong da. Chúng bao gồm các DC từ dòng tương bào, được gọi là DC dạng tương bào (pDC – plasmacytoid DC) và các tế bào tua ở da viêm (IDSC – inflammatory dendritic skin cells). Chúng có nguồn gốc từ tế bào tiền thân ở tủy và có kiểu hình giống với DC tủy (mDC – myeloid DC) trong máu ngoại vi.

3.2.3. Tế bào Langerhans (LC)

Sự phân bố LC thay đổi theo vị trí ở da người. Ở da đầu, mặt, cổ, thân và chi, mật độ LC dao động trong khoảng từ 600 – 1000/mm². Mật độ tương đối thấp (khoảng 200/mm²) ở da lòng bàn tay, lòng bàn chân, hậu môn-sinh dục, vùng xương cụt-cụt và niêm mạc miệng. Mật độ LC của con người giảm dần theo tuổi tác và số LC ở vùng da bị tổn thương mạn tính do nắng thấp hơn đáng kể so với ở vùng da không tiếp xúc với tia UV.

Khi bị xáo trộn cân bằng nội môi da (ví dụ như tiếp xúc với haptens hóa học, thiếu oxy), các LC tiếp cận với kháng nguyên/dị ứng nguyên ở lớp thượng bì bằng cách vươn các tua của chúng tới các cầu nối chặt (tight junction) của lớp thượng bì, tạo sự gắn kết giữa các LC và các tế bào tạo sừng. Sau vài giờ, các LC bắt đầu to ra, gia tăng hiển thị lượng phân tử MHC nhóm II gắn kết bề mặt và di chuyển xuống dưới lớp bì, nơi chúng sẽ xâm nhập vào hạch bạch huyết và cuối cùng đến các vùng tế bào T của hạch bạch huyết.

3.2.4. Tế bào tua ở lớp bì (DDC)

Giống như LC thường trú trong lớp thượng bì, các tế bào tua ở lớp bì tạo thành một quần thể DC thường trú khác ở da bình thường và da viêm, có khả năng kích hoạt hệ thống miễn dịch khi nhận được tín hiệu nguy hiểm.

3.2.5. Tế bào Langerhans (LC) và tế bào tua ở lớp bì (DDC) trong miễn dịch da

Kháng nguyên xâm nhập hoặc tiếp xúc với da (sản phẩm vi sinh vật, haptens, v.v...) sẽ được bắt giữ, xử lý và trình diện bởi các tế bào tua trình diện kháng nguyên trong lớp thượng bì và/hoặc tế bào tua ở lớp bì. Khi xuất hiện các tín hiệu nguy hiểm, nhất là các tín hiệu vượt qua vùng nối thượng bì và bì, các DC sẽ trưởng thành và di

chuyển nhanh từ da đến các vùng cận vỏ của hạch bạch huyết. Tại vị trí này, các DC có nguồn gốc từ da kích hoạt các tế bào T ngây thơ nghỉ ngơi. Điều này xảy ra theo kiểu đặc hiệu kháng nguyên và dẫn đến việc mở rộng các clone tương ứng. Khi đó, các tế bào T bắt đầu biểu hiện các thụ thể ở da (ví dụ, CLA) cũng như các thụ thể hóa hướng động khác, gắn kết với các tế bào nội mô vi mạch máu ở lớp bì của vùng da bị viêm và đi vào mô.

3.2.6. Tế bào tua viêm

Các DC xuất hiện ở vùng da bị viêm có thể được chia thành hai quần thể chính: (1) tế bào tua viêm ở bì và thượng bì (IDEC/IDDC – inflammatory dendritic epidermal/dermal cells) và (2) tế bào tua dòng dạng tương bào (pDC).

Trong lớp bì của tổn thương vẩy nến, số lượng tế bào tua CD11c+ tăng gấp 30 lần so với da bình thường. Các DC viêm CD11c+ sản xuất nhiều cytokine tiền viêm như TNF- α và các oxide synthetase cảm ứng (inducible oxide synthetase-iNOS). Vì thế, các DC này được gọi là TIP-DC (TNF- α và iNOS-producing DC). Trong bệnh vẩy nến, TIP-DC có khả năng biến các tế bào T trở thành Th1, Th17 và hỗn hợp các tế bào Th1/Th17, đồng thời tạo ra IFN- γ và IL-17 và có thể góp phần trong sinh bệnh của bệnh.

Trong lớp thượng bì của thương tổn da bị viêm da cơ địa, sự xuất hiện của các tế bào tua viêm ở thượng bì.

Tế bào tua dạng tương bào là các DC được đặc trưng bởi sự phát triển mạng lưới nội chất, nên hình dạng của chúng giống như tương bào. Về mặt chức năng, các DC dạng tương bào có khả năng tạo ra IFN tự nhiên gấp 1.000 lần so với bất kỳ tế bào đơn nhân máu nào khác trong phản ứng với các phối tử TLR và do đó chúng còn được gọi là tế bào sản xuất IFN loại 1 chính.

4. KẾT LUẬN

Da là một hàng rào bảo vệ giúp cơ thể đề kháng với những tác nhân vật lý, hóa học cũng như vi sinh vật gây bệnh. Trong đó, da có các tế bào miễn dịch đa dạng và thực hiện nhiều chức năng khác nhau giúp cảm nhận và tạo đáp ứng chống lại các tác nhân gây bệnh hay hoạt hóa đáp ứng miễn dịch, giúp cân bằng nội mô và bảo vệ cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bos Jan D. (2005), *Skin Immune System: Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*, CRC Press, edition 3.
2. Gaspari Anthony A., Tyring Stephen K., Kaplan Daniel H. (2017), *Clinical and Basic Immunodermatology*, Springer Nature, edition 2.
3. Martin Steinhoff (2016), “Inflammation, Immunology and Allergy”, *Rook's Textbook of Dermatology*, chapter 8, pp.191 – 256.
4. Modlin Robert L., Miller Lloyd S., Bangert Christine, Stingl Georg (2012), “Innate and Adaptive Immunity in the Skin”, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, chapter 10, pp. 105 – 126.
5. Thomas Schwarz (2018), “Immunology”, *Dermatology*, chapter 4, pp.81 – 99

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Yếu tố nào sau đây thuộc miễn dịch bẩm sinh ở da?

- a. Kháng thể
- b. Tế bào lympho T
- c. Tế bào tua
- d. Bỏ thể con đường cổ điển

Câu 2. Thụ thể chuyên biệt nào sau đây nằm trên bề mặt tế bào B?

- a. CD4
- b. CD8
- c. TLR
- d. CD20

Câu 3. Trong lần tiếp xúc đầu tiên giữa dị nguyên và da, tế bào T nào tham gia giai đoạn này?

- a. Th1
- b. Th2
- c. Tc
- d. T naïve

Câu 4. Đặc điểm nào sau đây đúng nhất đối với tế bào T ở da?

- a. Các tế bào T có khả năng nhận diện kháng nguyên nhờ vào TLR
- b. Tế bào T CD8⁺ nhận diện kháng nguyên ngoại sinh qua phân tử MHC I

- c. Tế bào T CD4⁺ nhận diện kháng nguyên nội sinh qua phân tử MHC II
- d. Tế bào nhận diện kháng nguyên gồm: tế bào tua thượng bì và tế bào tua bì

Câu 5. Trong bệnh viêm da cơ địa giai đoạn mạn tính, tế bào nào sau đây đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh?

- a. Tc
- b. Th2
- c. Treg
- d. Th1

THẨM SINH VẬT Ở DA

ThS.BS. Võ Quang Đình

Mục tiêu học tập

- Trình bày được nguồn gốc hệ vi khuẩn da.
- Nêu được các loại vi sinh vật thường trú da tại các vị trí tương ứng.
- Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật ở da.
- Trình bày được vai trò của vi sinh vật thường trú trên da trong việc thực hiện chức năng bảo vệ của da.
- Giải thích được một số biểu hiện bất thường của da khi có biến đổi thảm vi sinh thường trú.

1. MỞ ĐẦU

Da là một hệ sinh thái có diện tích khoảng 1,8 m² tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Cấu tạo với nhiều nếp gấp, vùng lõm và các hốc là nơi trú ẩn của nhiều loại vi sinh vật. Vai trò chính của da là hàng rào vật lý, bảo vệ cơ thể khỏi sự tấn công tiềm tàng của các sinh vật lạ hoặc các chất độc hại. Da cũng là một giao diện với môi trường bên ngoài do đó được tập trung bởi nhiều vi sinh vật đa dạng bao gồm vi khuẩn, nấm, virus và mạt.

Nhiều vi sinh vật trong số này vô hại và trong một số trường hợp cung cấp các chức năng quan trọng mà bộ gien của con người không phát triển. Các vi sinh vật cộng sinh chiếm một loạt các hốc ở da và bảo vệ chống lại sự xâm nhập của các sinh vật gây bệnh hoặc có hại hơn. Những vi sinh vật này cũng có một vai trò trong việc huấn luyện hàng tỷ tế bào T được tìm thấy trong da, giúp chúng phản ứng lại các vi sinh vật gây bệnh tương tự.

Nhận thức về da như một hệ sinh thái bao gồm các thành phần sinh học và vật lý sống cùng với môi trường sống đa dạng, giúp cân bằng giữa vật chủ và vi sinh vật giống như một phương trình. Sự gián đoạn trong sự cân bằng ở hai bên của phương trình có thể dẫn đến rối loạn da hoặc nhiễm trùng. Các vấn đề ảnh hưởng đến mối quan hệ vi sinh vật chủ có thể là nội sinh (ví dụ, biến thể di truyền của một cộng đồng vi khuẩn cụ thể) hoặc ngoại sinh (ví dụ, rửa tay).

Để hiểu thêm về sức khỏe, bệnh tật và nhiễm trùng da, các nhà vi trùng học, miễn dịch học và bác sĩ da liễu đã hợp tác với các nhà khoa học về bộ gen để phát triển một đặc tính hoàn chỉnh hơn của thẩm vi sinh vật ở da và cách nó tương tác với vật chủ.

2. MÔI TRƯỜNG SỐNG CỦA DA

Các tính năng vật lý và hóa học của da giúp cho các nhóm vi sinh vật thích nghi với các hốc mà chúng sinh sống. Nhìn chung, da mát, có tính axit và hút ẩm, nhưng môi trường sống khác biệt được xác định bởi độ dày của da, nếp gấp và mật độ của nang lông và các tuyến.

Về mặt cấu trúc, lớp thượng bì là một hàng rào vật lý vững chắc, chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật và độc tố tiềm năng trong khi vẫn giữ được độ ẩm và chất dinh dưỡng bên trong cơ thể. Lớp trên cùng của lớp thượng bì là lớp sừng, bao gồm các tế bào tạo sừng không nhân, biệt hóa, được gọi là tế bào sừng. Các tế bào tạo sừng chứa các sợi keratin và vỏ bao sừng liên kết chéo, được bao bọc trong hai lớp lipid, tạo thành hình ảnh “gạch và hồ”. Da là một cơ quan tự làm mới liên tục và các tế bào sừng liên tục bị bong ra khỏi bề mặt da như là giai đoạn cuối của sự biệt hóa, với thời gian khoảng 4 tuần.

2.1. Vùng lõm và phần phụ của da

Các vùng lõm và phần phụ của da, bao gồm tuyến mồ hôi, tuyến bã và nang lông, có khả năng được liên kết với thẩm vi sinh vật độc đáo của riêng chúng. Các tuyến mồ hôi nước, có nhiều hơn các tuyến mồ hôi nhờn, được tìm thấy trên hầu hết các bề mặt da và làm sạch bề mặt da qua chất tiết, chủ yếu là nước và muối.

Vai trò chính của tuyến mồ hôi nước là điều hòa nhiệt độ thông qua việc giải phóng nhiệt ẩn từ sự bốc hơi nước. Các chức năng khác của tuyến mồ hôi nước bao gồm bài tiết nước và chất điện giải và axit hóa da, ngăn chặn sự hình thành chủng gây bệnh và phát triển axit béo lên da. Vi khuẩn kết dính các axit béo tự do này và điều này có lẽ hỗ trợ cho sự xâm nhập tuyến bã nhờn. Các axit béo tự do này cũng góp phần vào độ pH axit (~5) của bề mặt da.

Nhiều mầm bệnh phổ biến, chẳng hạn như *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, bị ức chế bởi độ pH axit, do đó sự phát triển của Staphylococci coagulase âm và *Corynebacteria* được ưa chuộng. Tuy nhiên, che kín da dẫn đến độ pH tăng cao, tạo điều kiện cho sự phát triển của *S. aureus* và *S. pyogenes*. Do con người sản xuất lượng bã nhờn chứa triglyceride lớn hơn nhiều so với các động vật có vú khác, cho nên

Da liễu cơ bản

Propionibacterium acnes (*Cutibacterium acnes*) có nhiều trên da người hơn so với da của các động vật có vú khác.

2.2. Vị trí da

Bề mặt da thay đổi theo vị trí do sự khác biệt theo vùng trong giải phẫu da. Theo các nghiên cứu dựa trên nuôi cấy vi sinh vật, các vùng này hỗ trợ các nhóm vi sinh vật khác nhau. Một số vùng của da bị che khuất một phần, chẳng hạn như nếp bẹn, hố nách và kẽ ngón chân. Những vùng này có nhiệt độ và độ ẩm cao hơn khuyến khích sự phát triển của vi sinh vật phát triển mạnh trong điều kiện ẩm ướt (ví dụ như trực khuẩn Gram âm, Coryneforms và *S. aureus*).

Mật độ của tuyến bã nhờn là một yếu tố khác ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật trên da, tùy thuộc vào khu vực. Các khu vực có mật độ cao tuyến bã nhờn, như mặt, ngực và lưng, khuyến khích sự phát triển của các vi sinh vật ưa mỡ (ví dụ như *Propionibacterium* spp. và *Malassezia* spp.).

So với các vị trí da khác, da cánh tay và chân tương đối hút ẩm và trải qua những biến động lớn về nhiệt độ bề mặt. Sử dụng các phương pháp nuôi cấy, những khu vực này có số lượng sinh vật ít hơn so với các khu vực da ẩm ướt.

2.3. Yếu tố ký chủ

Các yếu tố đặc trưng cho ký chủ, chẳng hạn như tuổi tác, vị trí và giới tính, góp phần vào sự thay đổi trong thảm vi khuẩn của da. Tuổi tác có ảnh hưởng lớn đến môi trường vi mô của da và thảm vi khuẩn.

Trong tử cung, da của thai nhi là vô trùng, nhưng sự xâm lấn xảy ra ngay sau khi sinh hoặc trong khi sinh bằng đường âm đạo hoặc trong vài phút sau khi sinh bằng cách mổ lấy thai.

Ở tuổi dậy thì, những thay đổi trong sản xuất bã nhờn song song với mức độ vi khuẩn ưa mỡ trên da, được xác định bằng các phương pháp nuôi cấy.

Sự khác biệt về sinh lý và giải phẫu giữa môi trường da của nam và nữ như mồ hôi, bã nhờn và sản xuất hormone, một phần cho thấy sự khác biệt về vi khuẩn giữa hai giới tính.

2.4. Yếu tố môi trường

Các yếu tố môi trường cụ thể cho từng cá nhân, chẳng hạn như nghề nghiệp, lựa chọn quần áo và sử dụng kháng sinh, có thể điều chỉnh sự xâm lấn của vi khuẩn da. Mỹ phẩm, xà phòng, các sản phẩm vệ sinh và giữ ẩm cũng là những yếu tố tiềm năng góp phần vào sự biến đổi của thảm vi sinh vật da. Những sản phẩm này làm thay đổi

các điều kiện của hàng rào bảo vệ da nhưng tác dụng của chúng đối với thảm vi sinh vật trên da vẫn chưa rõ ràng.

Nuôi cấy định lượng đã chứng minh rằng nhiệt độ cao và độ ẩm cao có liên quan đến sự gia tăng số lượng vi khuẩn ở lưng, hố nách và bàn chân so với điều kiện độ ẩm thấp ở nhiệt độ cao. Trong cùng một nghiên cứu, độ ẩm cao và nhiệt độ thấp có liên quan đến tần suất vi khuẩn gram âm cao hơn ở lưng và bàn chân.

Ánh sáng cực tím (UV) là một phương pháp điều trị diệt khuẩn tốt, và có thể thấy sự thay đổi địa lý của thảm vi sinh vật da tương quan với sự thay đổi theo kinh độ và/hoặc vĩ độ khi tiếp xúc với tia cực tím.

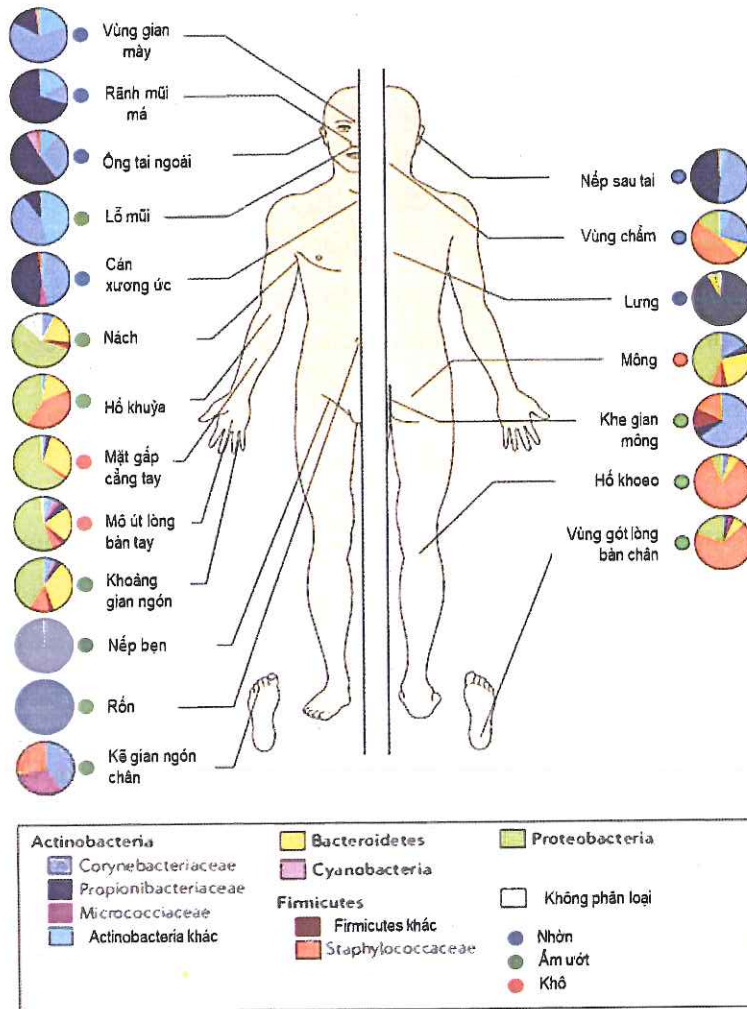
3. PHÂN TÍCH PHÂN TỬ THẨM VI SINH VẬT Ở DA

Phương pháp tiếp cận bộ gen đặc trưng của vi khuẩn da đã cho thấy sự đa dạng của các sinh vật lớn hơn nhiều so với các phương pháp dựa trên nuôi cấy. Theo phân loại của phân tích trình tự gen RNA 16S ribosome, hầu hết các vi khuẩn da rơi vào bốn ngành khác nhau: Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes và Proteobacteria.

Bốn ngành chiếm ưu thế này cũng tạo thành thảm vi sinh vật được tìm thấy trên các bề mặt niêm mạc bên trong (đường tiêu hóa và khoang miệng). Tuy nhiên, tỷ lệ khác nhau rất nhiều: Trong khi các Actinobacteria có nhiều trên da, các Firmicutes và Bacteroidetes có nhiều trong đường tiêu hóa.

Một đặc điểm chung của các cộng đồng vi khuẩn đường ruột và da dường như là sự đa dạng thấp ở cấp độ ngành, nhưng tính đa dạng cao ở cấp loài.

Da liễu cơ bản



Hình 12-1. Sự phân bố vi khuẩn theo vị trí da
(Nguồn: "The skin microbiome, Nature Review, Vol.9, 2011")

3.1. Biến đổi theo vị trí da

Các phương pháp tiếp cận phân tử kiểm tra sự đa dạng của vi khuẩn đã nhấn mạnh khái niệm rằng thảm vi sinh vật trên da phụ thuộc vào vị trí cơ thể và cần thận trọng khi lựa chọn và so sánh các vị trí nghiên cứu thảm vi sinh vật da.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự xâm nhập của vi khuẩn phụ thuộc vào sinh lý của vị trí da, với vi khuẩn cụ thể có liên quan đến môi trường vi mô ẩm, khô và nhờn. Nhìn chung, sự đa dạng của vi khuẩn dường như là thấp nhất ở các vị trí da nhờn, cho thấy có sự lựa chọn một nhóm cụ thể của các sinh vật có thể chịu đựng được các điều kiện ở những khu vực này. Các vị trí bã nhờn có sự phong phú về kiểu hình thấp bao gồm trán (6 phylotype), sau tai (15 phylotype), lưng (17 phylotype) và nếp má mũi (18

phyloTYPE). *Propionibacterium spp.* là các sinh vật chiếm ưu thế trong những khu vực này và các khu vực da nhờn khác, xác nhận các nghiên cứu vi sinh cổ điển mô tả *Propionibacterium spp.* là vi trùng thường trú, ưa mỡ của đơn vị nang lông tuyến bã.

Phân tích trình tự gen cho thấy *Staphylococcus* và *Corynebacterium spp.* là những sinh vật phong phú nhất xâm chiếm các khu vực ẩm ướt, phù hợp với dữ liệu nuôi cấy cho thấy những vi sinh vật này thích các khu vực độ ẩm cao. Những vị trí ẩm ướt bao gồm rốn, hố nách, nếp bẹn, kẽ móng, lòng bàn chân, nếp khoeo và nếp khuỷu. Staphylococci chiếm một hốc ưa khí trên da và có thể sử dụng urê có trong mồ hôi làm nguồn nitơ. Corynebacteria là những vi sinh vật cực kỳ khó tính và phát triển chậm trong nuôi cấy, do đó vai trò của chúng như là các vi sinh vật trên da đã bị đánh giá thấp cho đến gần đây. Các Corynebacteria và Staphylococci cùng với các vi sinh vật khác ở nách làm biến đổi mồ hôi nhờn tạo ra mùi đặc trưng cho cơ thể.

Các vị trí da có tính đa dạng nhất là các vùng da khô, với sự biểu hiện hỗn hợp của các ngành Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes và Bacteroidetes. Những vị trí này gồm cẳng tay, móng và các bộ phận khác của bàn tay. Một đặc tính đáng ngạc nhiên của thăm vi sinh vật ở các vị trí này là sự phong phú của các vi khuẩn gram âm được thu thập bằng phân tích phân tử; những loại này từng được cho là hiếm khi xâm chiếm da, mà thường do lây nhiễm từ đường tiêu hóa.

3.2. Biến đổi theo thời gian

Phân tích phân tử vi sinh vật da cũng cho thấy rằng sự biến đổi theo thời gian của vi sinh vật da phụ thuộc vào vị trí được lấy mẫu. Các vị trí nhất quán theo thời gian, khi xem xét thành viên trong cộng đồng vi khuẩn và cấu trúc cộng đồng, là ống tai ngoài, cánh mũi trong và nếp bẹn. Đây là các vị trí bị che kín một phần.

Nhìn chung, các vị trí có sự đa dạng lớn về vi sinh vật có xu hướng kém ổn định hơn theo thời gian về mặt thành viên trong cộng đồng và cấu trúc cộng đồng; những vị trí này bao gồm mặt gấp cẳng tay, nếp khoeo, nếp khuỷu, gót chân và kẽ ngón tay. So với hệ vi sinh vật của ruột và miệng, hệ vi sinh vật của da thay đổi theo thời gian lớn nhất.

3.3. Biến đổi theo từng người

Sự khác biệt giữa các thành viên trong cộng đồng vi khuẩn và cấu trúc cộng đồng ở các vùng da đối xứng ít hơn so với sự thay đổi giữa từng người. Các vi khuẩn cư trú ở vùng da nhờn chủ yếu là *Propionibacterium spp.* và một số đại diện từ Betaproteobacteria (ngành Proteobacteria) và Flavobacteriales (ngành Bacteroidetes). Mặc dù cả ba loại vi khuẩn này cũng được tìm thấy trên nếp khuỷu và gót chân, nhưng số lượng *Propionibacterium spp.* thấp hơn nhiều so với *Betaproteobacteria* và *Staphylococcus spp.* tại các vị trí này.

Da liễu cơ bản

Sự phân bố vi khuẩn ở các vị trí như nếp khuỷu, lưng, cánh mũi và gót chân của người này giống với một người khác ở cùng các vị trí này, hơn là bất kỳ vị trí nào khác trên cùng một người. Điều này có nghĩa là vị trí cơ thể là yếu tố quyết định thành phần vi sinh vật hơn so với sự khác biệt di truyền của từng cá nhân ở người khỏe mạnh.

3.4. Vi sinh vật khác ngoài vi khuẩn

Đa số vi nấm được tìm thấy ở da người khỏe mạnh là *Malassezia* spp. Trong một nghiên cứu, *Malassezia* spp. chiếm 53 – 80% trong tổng dân số vi nấm ở da, tùy thuộc vào vị trí, mà nhiều nhất là nếp sau tai.

Phân tích dựa trên nuôi cấy thấy rằng *Candida* spp. hiếm khi xâm nhập da người, nhưng có thể gây nhiễm trùng trên lâm sàng nhất là ở người suy giảm miễn dịch, đái tháo đường hoặc sử dụng kháng sinh kéo dài.

Mạt Demodex (như *Demodex folliculorum* và *Demodex brevis*) là những động vật chân đốt nhỏ, có liên quan đến trứng cá đỏ và nhiều bệnh da khác như ngứa da mặt và viêm bờ mi mạn tính. Demodex cư ngụ tại đơn vị nang lông tuyến bã vùng da mặt và được xem là chủng thường trú ở da bình thường.

4. BỆNH DA VÀ MÔI LIÊN QUAN VỚI THẨM VI SINH VẬT

4.1. Viêm da tiết bã

Viêm da tiết bã là một bệnh da tăng sinh và ngứa, ảnh hưởng điển hình ở da đầu. Bệnh được nghĩ có liên hệ nhiều đến *Malassezia* spp. Bệnh sẽ cải thiện khi số lượng *Malassezia* spp. ở da đầu giảm. Tuy nhiên, *Malassezia* spp. hiện diện ở da khỏe mạnh và không đủ gây viêm da tiết bã trừ khi có nhiều yếu tố khác góp phần vào cơ chế bệnh sinh và gây ra bệnh.

4.2. Mụn trứng cá

Propionibacterium acnes là một vi trùng thường trú ở đơn vị nang lông tuyến bã, có liên quan đến mụn trứng cá ở tuổi dậy thì. Ở tuổi dậy thì, nang lông tuyến bã trưởng thành và *P. acnes* gia tăng. *P. acnes* tiết ra các men lipase, protease và hyaluronidase làm tổn thương đơn vị nang lông tuyến bã và gây viêm.

4.3. Viêm da cơ địa

Viêm da cơ địa là bệnh da mạn tính và hay tái phát, có liên quan đến sự xâm nhập của vi trùng và nhiễm trùng. Hơn 90% bệnh nhân viêm da cơ địa tìm thấy *S. aureus* ở cả da tổn thương và da không tổn thương so với 5% ở người khỏe mạnh.

4.4. Những bệnh liên quan với chủng vi trùng chưa xác định

Vết thương mạn tính ở người già, bất động, đái tháo đường là một ví dụ đối với các vi trùng thường trú xâm nhập và trở thành mầm bệnh. Mặc dù các vi trùng không gây vết thương lúc đầu, nhưng chúng có thể góp phần chậm lành vết thương và viêm kéo dài.

Staphylococcus epidermis là một vi trùng thường trú phổ biến ở da nhưng thỉnh thoảng có thể gây nhiễm trùng và bệnh khi chúng xâm nhập vào những vị trí khác, đặc biệt là nhiễm trùng bệnh viện qua các dụng cụ y khoa xâm lấn như catheter hoặc van tim. Sau khi xâm nhập, các chủng độc lực của các vi sinh vật này có thể hình thành màng sinh học trên catheter hoặc các thiết bị khác, giúp bảo vệ chúng khỏi hệ thống miễn dịch của ký chủ và kháng sinh. Hơn nữa, *S. epidermidis* dường như là nơi chứa các gen đề kháng kháng sinh và chuyển tới vi trùng có liên quan chặt chẽ nhưng có độc lực cao hơn, đó chính là *S. aureus*.

5. KẾT LUẬN

Da là nơi có thẩm sinh vật phong phú hơn những vùng khác của cơ thể. Các vấn đề gây ảnh hưởng đến sự cân bằng của thẩm sinh vật này có thể gây ra các rối loạn về da cũng như hệ thống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen Y. Erin, Fischbach Michael A., Belkaid Yasmine (2018), “Skin microbiota – host interactions”, *Nature*, 553, pp. 427 – 516.
2. Grice Elizabeth A., Segre Julia A. (2011), “The skin microbiome”, *Nature Review*, Vol.9, pp. 244 – 253.
3. Kong Heidi H. (2019), “Microbiome of the skin”, *Fitzpatrick’s Dermatology*, chapter 16, pp. 253 – 264.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Vi sinh vật nào thường trú trên da?

- a. Herpes zoster
- b. Nấm sợi tơ
- c. *Staphylococcus*
- d. Đơn bào

Da liễu cơ bản

Câu 2. Vi trùng nào đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của mụn trứng cá?

- a. *Propionibacterium acne*
- b. *Staphylococcus aureus*
- c. *Streptococcus pyogenes*
- d. *Malassezia spp.*

Câu 3. Tác nhân nào thường gặp nhất gây nhiễm trùng da ?

- a. *Staphylococcus aureus*
- b. *Candida albicans*
- c. *Propionibacterium acnes*
- d. *Streptococcus pyogenes*

Câu 4. Vi sinh vật nào phát triển nhiều trong bệnh viêm da tiết bã?

- a. *Propionibacterium acne*
- b. *Staphylococcus aureus*
- c. *Streptococcus pyogenes*
- d. *Malassezia spp.*

Câu 5. Loại vi sinh vật nào thường trú ở nang lông tuyến bã vùng mặt?

- a. *Candida spp.*
- b. *Staphylococcus epidermis*
- c. *Demodex spp.*
- d. *Streptococcus pyogenes*

TÁC ĐỘNG CỦA CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG LÊN DA

TS.BS. Nguyễn Thị Hồng Chuyên

Mục tiêu học tập

- Trình bày được các yếu tố chính trong môi trường tác động trên da bao gồm ánh sáng mặt trời, ô nhiễm không khí, khói thuốc lá, nhiệt độ, độ ẩm và các yếu tố dinh dưỡng, stress và rối loạn giấc ngủ.
- Phân tích được sự thay đổi cấu trúc và chức năng của da dưới tác động của các yếu tố môi trường kể trên.
- Nêu được những phương pháp để hạn chế những tác hại của tia cực tím lên da.

1. MỞ ĐẦU

Da là cơ quan lớn nhất trong cơ thể với chức năng là bảo vệ chống lại các tác nhân gây hại ví dụ như bức xạ tử ngoại, hóa chất gây độc, tiếp xúc nước kéo dài. Mức độ tiếp xúc với các yếu tố gây hại trong môi trường sẽ quyết định đến mức độ tổn thương da và các cơ quan. Những yếu tố gây hại cho da và thúc đẩy quá trình lão hóa da nhanh hơn được ghi nhận bao gồm ánh sáng mặt trời, khói thuốc lá, nhiệt độ, dinh dưỡng, stress và rối loạn giấc ngủ. Một số bệnh lý có thể xuất phát từ việc tiếp xúc lâu dài và lặp lại các yếu tố gây hại có trong môi trường. Nhận thức được các yếu tố môi trường ảnh hưởng lên da và toàn bộ cơ thể sẽ giúp chúng ta có được kế hoạch chăm sóc toàn diện nhằm phòng ngừa hiệu quả các tác động xấu từ môi trường.

2. TÁC ĐỘNG CỦA ÁNH SÁNG MẶT TRỜI LÊN DA

2.1. Phổ ánh sáng mặt trời

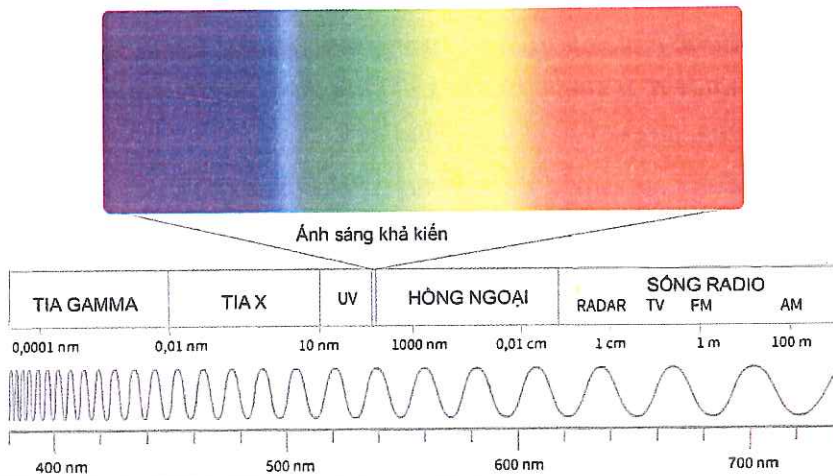
Ánh sáng mặt trời đến được bề mặt trái đất là sự kết hợp của nhiều phổ ánh sáng bao gồm: Cực tím, ánh sáng khả kiến và hồng ngoại (Hình 13-1). Mỗi phổ ánh sáng có những đặc điểm riêng về bước sóng và năng lượng, từ đó gây ra những tác động khác nhau trên da.

Ánh sáng với bước sóng ngắn nhất có thể đến được bề mặt trái đất là khoảng 290 nm. Tầng ozone lọc các bức xạ dưới 290 nm đóng vai trò cực kỳ quan trọng vì những tia cực tím C (UVC) ngắn hơn có thể gây tác hại to lớn đến cây cối và động vật. Tùy vào điều kiện địa lý và mùa mà ánh sáng mặt trời có thể sản sinh ra năng lượng từ tia cực tím (bước

Da liễu cơ bản

sóng 290 – 400 nm) là 2 – 6 mW/cm². Chỉ số tia cực tím (UV Index) được phát triển bởi Cơ quan Bảo vệ Môi trường và Dịch vụ Thời tiết Quốc gia Hoa Kỳ để ước tính bức xạ mặt trời tại một thời điểm và vị trí nhất định. Các yếu tố như độ cao, mùa, tình trạng mây đều được đưa vào tính toán chỉ số này. Chỉ số tia cực tím tối đa là 15 và nếu chỉ số này vượt trên 10 cho thấy có nguy cơ gây hại cao.

ĐỘ DÀI BƯỚC SÓNG



Hình 13-1. Các phổ bước sóng trong ánh sáng mặt trời
(Bản quyền của MicroOne, ID: 1202562649)

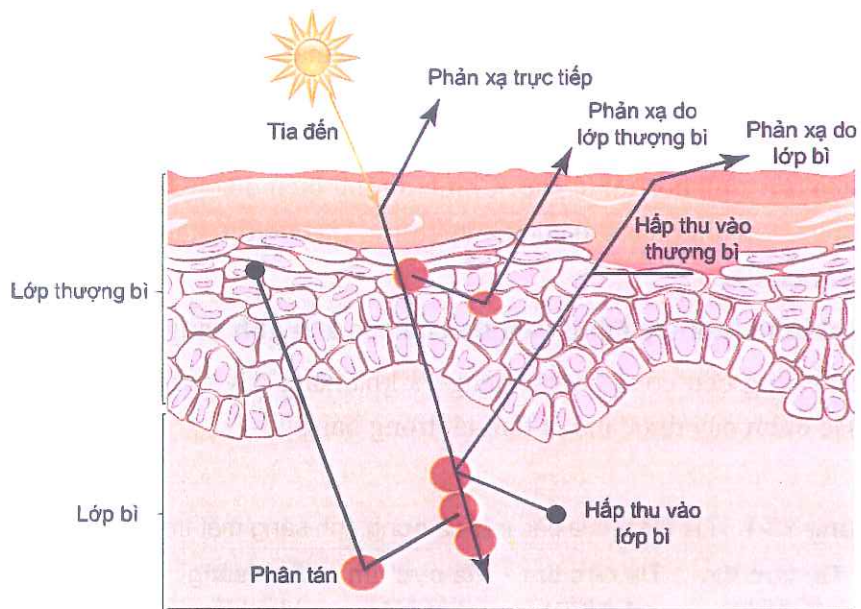
2.2. Mức độ xâm nhập của các tia sáng khác nhau vào da

Khi ánh sáng chiếu đến bề mặt da, một phần sẽ bị phản xạ, một phần sẽ được hấp thu bởi các chromophores ở những lớp khác nhau và một phần khác sẽ xuyên sâu xuống vào tế bào cho đến khi năng lượng tia bị tiêu đi (Hình 13-2). Tùy vào độ dài bước sóng mà khả năng xuyên sâu và hấp thu của ánh sáng vào da cũng khác nhau, trong đó tia sáng càng dài thì mức độ xuyên sâu càng cao (Hình 13-3).

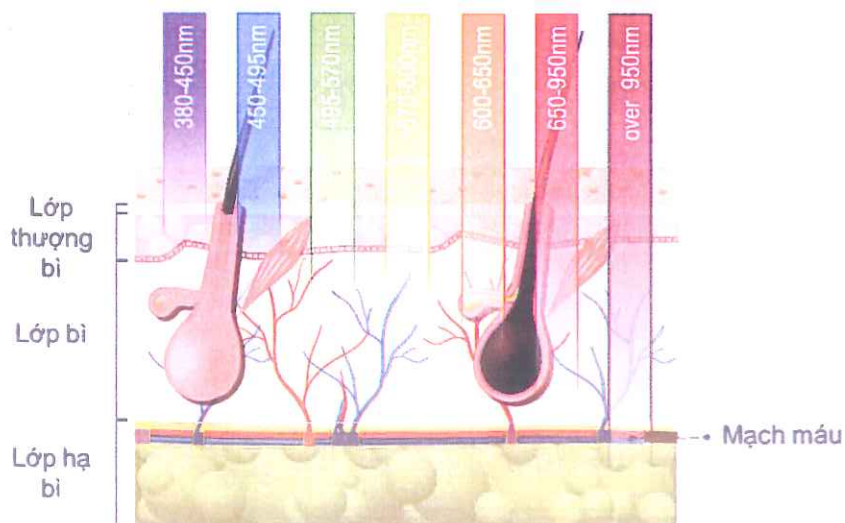
Tia cực tím có bước sóng ngắn dưới 320 nm sẽ nhanh chóng bị hấp thu bởi protein, DNA và các thành phần trong thượng bì, dẫn đến hạn chế sự xuyên sâu của tia. Melanin là sắc tố hiện diện tại thượng bì có khả năng như một màng lọc giúp giảm sự xuyên thấu của tia sáng vào đến lớp bì.

Sự phân tán ánh sáng sẽ nhiều hơn ở da sần và khô ráp. Do đó, việc dùng thêm chất dưỡng ẩm để tăng khả năng xâm nhập vào da của ánh sáng liệu pháp được áp dụng trong điều trị một số bệnh lý.

Tác động của các yếu tố môi trường lên da



Hình 13-2. Tương tác của ánh sáng và da
(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)



Hình 13-3. Độ sâu xâm nhập của ánh sáng vào da
(Bản quyền của Designua, ID: 554432242)

2.3. Những biến đổi tại da do tiếp xúc với tia cực tím

Tia cực tím gây ra sự tương tác quang học với bề mặt da. Các chromophores tại da hấp thụ ánh sáng và chuyển từ trạng thái bình thường sang trạng thái bị kích thích. Các chromophores trong trạng thái kích thích này sau đó lại tạo ra nhiều sản phẩm quang hóa thúc đẩy các biến đổi sinh hóa tại tế bào. Chính những biến đổi sinh hóa này gây ra các biểu hiện cấp tính và mạn tính của da do tia cực tím. Tia cực tím khi đến da gây ra chuỗi các đáp ứng viêm tại da.

2.4. Đặc điểm chính và sự tác động trên da của các loại ánh sáng khác nhau

Mỗi loại ánh sáng đều có tính chất riêng và khả năng gây ra tác động lên da khác nhau. Những đặc điểm này được mô tả tóm tắt trong bảng 13-1.

Bảng 13-1. Đặc điểm của các loại tia trong ánh sáng mặt trời lên da

	Tia cực tím C (UVC)	Tia cực tím B (UVB)	Tia cực tím A (UVA)	Ánh sáng khả kiến	Tia hồng ngoại (IR)
Bước sóng (nm)	200 – 290	290 – 320	UVA 2: 320 – 340 UVA 1: 340 – 400	400 – 700	IR-A 700 – 1400 IR-B 1.400 – 3000 IR-C 3000 – 10000
Năng lượng	Rất cao	Cao	Trung bình	Trung bình – thấp	Thấp
Lượng tia xuống đến mặt đất	Không	Khoảng 5% tổng lượng tia UV, thay đổi theo mùa và thời điểm trong ngày	90% lượng tia UV đến mặt đất là UVA	40% tổng tia sáng mặt trời đến được bề mặt	Gần 50% năng lượng mặt trời đến được mặt đất là IR
Xâm nhập vào da	Không xâm nhập sâu vào da	Thượng bì	Bì và dưới bì	Bì và dưới lớp bì	Lớp sâu của da

Bảng 13-2. Sự tác động của các loại tia trong ánh sáng mặt trời lên da

	Tia cực tím C (UVC)	Tia cực tím B (UVB)	Tia cực tím A (UVA)	Ánh sáng khả kiến	Tia hồng ngoại (IR)
Thời gian gây tổn thương da	Không (phơi nắng mặt trời)	Lập tức-vài giờ	Mạn tính	Mạn tính	Bỏng nắng ngay lập tức với IR-B và IR-C
Tổn thương	Độc tính cao gây chết tế bào và vi sinh vật trên <i>in vitro</i>	Bỏng da, hồng ban, sinh ung thư nếu tiếp xúc mạn tính	Tiếp xúc mạn tính gây lão hóa da và sinh ung thư	Tương tự UVA	Thoái hóa chất nền, tăng nhiệt độ ở da, stress oxy hóa trên da
Sắc tố da	Không	Tăng sản xuất melanin và gây tăng sắc tố da	Gây sạm da ở tất cả các loại da	Gây sạm da ở người có loại da sạm màu	IR-A gây sạm da cho da sạm màu
Cơ chế		Tổn thương DNA, hoạt hóa phản ứng viêm, sinh ung thư	Stress oxid hoá, thoái hóa chất nền, thâm nhập tế bào viêm	Stress oxid hóa, viêm da dị ứng ánh sáng, viêm da ánh sáng	Stress oxid hóa, thoái hóa chất nền ở loại da sạm màu
Tác dụng tốt		Tổng hợp Vitamin D	UVA (ánh sáng xanh) điều trị nếp nhăn	Ánh sáng xanh và vàng kích thích sinh collagen	Dùng điều trị cho một số bệnh lý
Phương pháp phòng ngừa cổ điển		Chống nắng truyền thống (chủ yếu chống UVB)	Chống nắng phổ rộng ngăn chặn một phần UVA	Quần áo, che dù, hạn chế ra nắng	Quần áo, che dù, hạn chế ra nắng
Phòng ngừa và điều trị		Chống nắng, chất chống oxid hóa	Chất chống oxid hóa	Chất chống oxid hóa	Chất chống oxid hóa

3. ĐÁP ỨNG CHÍNH CỦA DA ĐỐI VỚI TIA CỰC TÍM

3.1. Đáp ứng của da với tia cực tím phụ thuộc theo loại da

Tia cực tím có nhiều tác động trên da, bao gồm đáp ứng cấp tính và mạn tính. Đặc điểm của từng loại da quyết định sự nhạy cảm và nguy cơ sinh ung thư khi tiếp xúc ánh sáng mặt

Da liễu cơ bản

trời. Bảng 13-3 thống kê tóm tắt những đặc tính của từng loại da theo phân loại của Fitzpatrick. Da càng sáng màu thì khả năng chống nắng và nguy cơ ung thư da càng cao.

Bảng 13-3. Phân loại da theo thang đo Fitzpatrick với tương quan nồng độ melanin tại da và nguy cơ chống nắng và nguy cơ ung thư

Type da	Dấu hiệu nhận biết	Lượng Eumelanin thượng bì	Đáp ứng với tia cực tím	MED (mJ/m ²)	Nguy cơ ung thư
I	Vùng da không phơi bày màu trắng sáng Mắt xanh Thường có tàn nhang Bắc Âu, Anh	+/-	Luôn chống nắng Lột da Không bao giờ rám nắng	15 – 30	++++
II	Vùng da không phơi bày màu trắng Mắt xanh, nâu Tóc vàng, đỏ, nâu Vùng Châu Âu, Vùng Scandinavi	+	Dễ chống nắng Lột da Ít rám nắng	25 – 40	+++ / +++ +
III	Vùng da không phơi bày màu sáng Mắt nâu Tóc đen Vùng Nam/Trung Tâm của Châu Âu	++	Chống da trung bình Rám nắng mức độ trung bình	30 – 50	+++
IV	Vùng da không phơi bày màu nâu sáng Mắt đen Tóc đen Vùng Địa Trung Hải, Châu Á hoặc Latinh	+++	Ít chống da Dễ chống nắng	40 – 60	++
V	Vùng da không phơi bày màu nâu Mắt đen Tóc đen Ấn Độ, Mỹ Da Đen, Châu Phi	++++	Hiếm khi chống nắng Rám nắng dễ dàng và kéo dài	60 – 90	+
VI	Vùng da không phơi bày màu đen Mắt đen Tóc đen Vùng Châu Phi	+++++	Gần như không bao giờ chống nắng Rám nắng nhanh chóng và kéo dài	90 – 150	+/-

Liều đỡ da tối thiểu (MED, Minimal Erythematous Dose) là lượng tia UVB ít nhất có thể gây đỏ da và viêm da sau 24 – 48 giờ chiếu tia (có thể hiểu là lượng tia UVB thấp nhất có thể gây bỏng da). Da càng nhạy cảm với tia cực tím thì MED càng thấp.

3.2. Đáp ứng cấp tính của da với tia cực tím

Đáp ứng cấp tính thường gặp nhất do tia cực tím là bỏng nắng hay còn gọi là phản ứng viêm đỏ da (Hình 13-4). Đây là phản ứng viêm cấp tính, biểu hiện chủ yếu là hồng ban, có thể đau rát, chủ yếu do UVB, một phần do UVA.

UVB kích hoạt dòng thác sản sinh ra các cytokines, các yếu tố vận mạch và hoạt hóa thần kinh tại da gây ra đáp ứng viêm cấp tính. Nếu lượng tia UVB vượt quá ngưỡng chịu đựng thì các tế bào thượng bì hoạt hóa quá trình chết theo chương trình (apoptosis). Các tổn thương tế bào thượng bì kích hoạt hàng loạt con đường sửa chữa tổn thương và thậm chí dẫn đến chết tế bào nếu tổn thương không thể sửa chữa được. Tăng phân chia tế bào thượng bì sau tổn thương do tia cực tím dẫn đến dày thượng bì (tăng sản thượng bì) như một phản ứng để hạn chế sự xâm nhập của tia cực tím vào da. Sạm nắng (tanning) là hiện tượng tăng sắc tố của da sau khi tiếp xúc tia cực tím và đây là phản ứng nhằm bảo vệ cơ thể sau khi tiếp xúc với lượng lớn tia có khả năng gây hại.



Hình 13-4. Bỏng nắng

Hồng ban lan toả vùng phơi bày ánh sáng sau khi phơi nắng quá mức. (Bản quyền của Sutulastock, ID: 673240807)

3.3. Đáp ứng mạn tính của da đối với tia cực tím

3.3.1. Lão hóa da do ánh sáng (photoaging)

Lão hóa da do nắng là hậu quả của việc tiếp xúc trực tiếp kéo dài với tia cực tím. Cơ chế chủ yếu của hiện tượng này là do sự tăng sản xuất ra các gốc oxid hóa và lipid bất hoạt các protein chức năng, ức chế sửa chữa DNA và gây tổn hại cấu trúc DNA của tế bào. Hậu quả cuối cùng là dẫn đến các thương tổn lão hóa da do nắng trên lâm sàng.

Da liễu cơ bản

3.3.2. Ung thư da

Ung thư da đặc biệt tăng theo tuổi cho thấy mối liên hệ với một quãng thời gian dài tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Ung thư da chia làm hai nhóm chính là u hắc tố bào (melanoma) và ung thư da không phải u hắc tố bào. Ước tính, tia cực tím là tác nhân gây ra ít nhất 65% các trường hợp u hắc tố bào và 90% ung thư da không phải u hắc tố bào. Đột biến gây ra do tia cực tím là yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư da.

U hắc tố bào ác tính (malignant melanoma) là một trong những loại gây tử vong sớm nhất do kháng trị và khả năng cao có di căn xa. Loại ung thư này thường gặp ở nhóm da trắng, sống tại vùng có nhiều ánh nắng và nóng.

Ung thư da không phải u hắc tố bào thì thường gặp, trong đó thường gặp nhất là các dạng ung thư tế bào đáy (Hình 13-5) và ung thư tế bào gai. Những dạng này có tiên lượng tốt hơn so với u hắc tố bào và thường xuất hiện tại vùng da phơi bày ánh sáng như mặt và cánh tay.



Hình 13-5. Ung thư da tế bào đáy ở vùng mặt

3.4. Những phương pháp để tránh tác động của tia cực tím

3.4.1. Hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời

Cần tránh để bị bỏng nắng vì theo nghiên cứu cho thấy nếu bỏng nắng 5 lần sẽ làm tăng gấp đôi nguy cơ ung thư. Cần hạn chế ra ngoài trong thời gian từ 10 giờ sáng đến 4 giờ chiều vì đây là lúc cường độ tia cực tím mạnh nhất trong ngày.

Lưu ý rằng tia cực tím có thể phản xạ trên các bề mặt và gây hại đến da dù có sử dụng dù che hay đứng dưới tán cây. Mặc quần áo bảo vệ, đội nón rộng vành, dùng kính

râm có khả năng chống tia cực tím. Cường độ tia cực tím mạnh lên khi ở vùng cao và ít mây, do đó nên theo dõi chỉ số tia cực tím thường xuyên.

Sử dụng kem chống nắng hàng ngày có chỉ số SPF ít nhất là 30 và cần thoa lặp lại mỗi 2 – 3 giờ (đặc biệt khi đổ mồ hôi và khi bơi lội). Lưu ý bảo vệ những vùng dễ bỏ sót khi thoa kem chống nắng như môi, tai, quanh mắt, da đầu, bàn tay và bàn chân.

Ung thư da nếu phát hiện sớm thì dễ chữa trị hơn rất nhiều. Do đó, cần chú ý tự khám da thường xuyên ít nhất mỗi tháng một lần và khám toàn diện từ đầu đến chân. Nên sử dụng gương để kiểm tra vùng lưng và khám da với bác sỹ chuyên khoa mỗi năm.

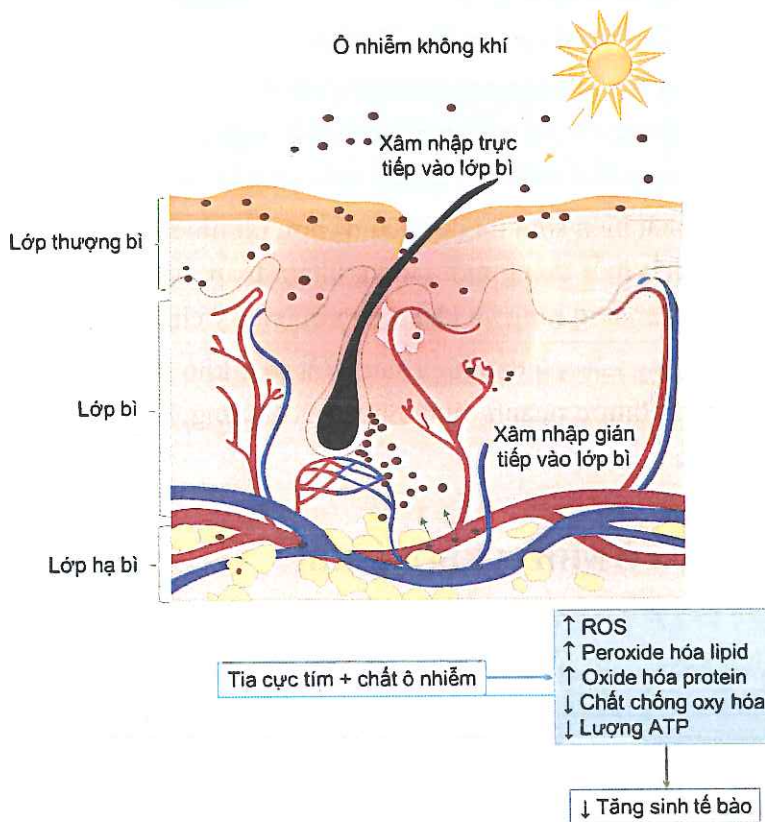
Nên đến khám ngay nếu có dấu hiệu sau: Vết loét khó lành, thay đổi tính chất của nốt ruồi như tăng kích thước nhanh, hình dạng bất thường, bất đối xứng, thay đổi màu sắc, gồ lên, đau, ngứa.

4. TÁC ĐỘNG CỦA Ô NHIỄM KHÔNG KHÍ

4.1. Thành phần gây hại trong không khí ô nhiễm

Ô nhiễm không khí là sự nhiễm bất kỳ các loại hóa chất, tác nhân vật lý hay sinh học nào xảy ra bên trong hay ngoài không gian sống. Hiện tại, uỷ ban bảo vệ môi trường Hoa Kỳ (The Environmental Protection Agency of the USA) phân loại sáu tác nhân chính gây ô nhiễm không khí bao gồm: Chì (kim loại và cây trồng xử lý công nghiệp), vật chất hạt lơ lửng (bỏ hóng, chất thải, công nghiệp), nitrogen oxide (khí thải từ xe cộ), sulphur oxide và ozone tầng mặt đất.

Các chất ô nhiễm trong không khí xâm nhập trực tiếp vào lớp bì xuyên qua thượng bì và các lỗ nang lông. Ngoài ra, còn có sự xâm nhập gián tiếp từ đường hô hấp hoặc tiêu hóa vào lớp bì và lớp màng đáy thông qua hệ thống mạch máu. Hình 13-6 mô tả những tác động sinh hóa và hậu quả gây ra do các tác nhân ô nhiễm không khí. Ô nhiễm không khí gây ra những hệ quả sinh hóa như tăng sản xuất ROS, tăng peroxide hóa lipid, tăng oxide hóa protein và chết tế bào theo chương trình, giảm tăng sinh tế bào, giảm lượng ATP và giảm các chất chống oxy hóa. Hệ quả trên lâm sàng là thúc đẩy nhanh sự lão hóa da, viêm da và rối loạn cân bằng độ ẩm trên da. Sự xâm nhập của tia cực tím vào da gây ra sự tăng sản xuất ROS cùng với sự tác động từ các chất ô nhiễm càng đẩy mạnh hơn các đáp ứng sinh hóa và gây ra các dấu hiệu lâm sàng của ô nhiễm không khí.



Hình 13-6. Tác động của các yếu tố môi trường

Mô hình diễn tả tác động sinh hóa và hệ quả lâm sàng gây ra do tương tác giữa các chất trong không khí ô nhiễm và tia cực tím. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

4.2. Tác động của ozone lên da

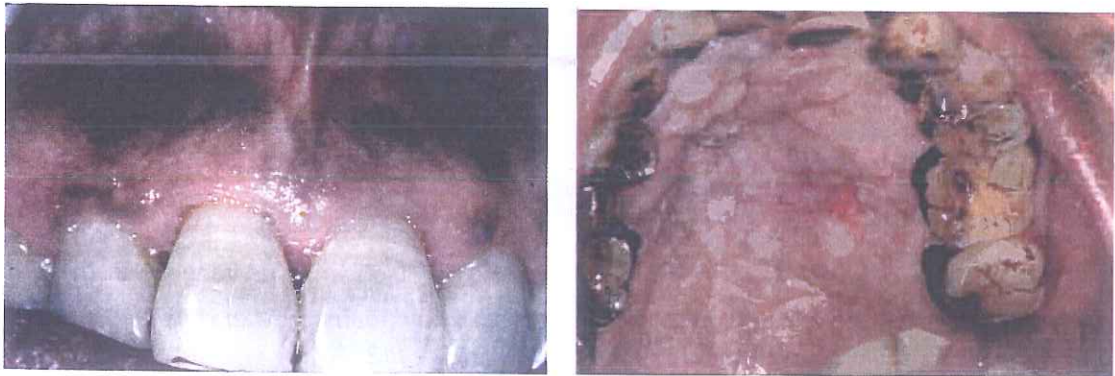
Ozone ở thượng tầng khí quyển là vùng ozone có lợi, có tác dụng ngăn chặn và hấp thụ tia cực tím. Tia UVC bị chặn lại hoàn toàn ở tầng ozone. Phần lớn tia UVA và UVB cũng bị chặn lại hoặc bị hấp thụ bớt ở tầng này. Khí thải môi trường, ô nhiễm không khí gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến tầng ozone, cứ mỗi 1% lượng ozone giảm đi sẽ làm tăng nguy cơ ung thư da lên 2%. Một số hóa chất gây ảnh hưởng đến tầng ozone như chlorofluorocarbon gây hủy hoại tầng ozone lâu dài.

Ngược lại, ozone vùng thấp là ozone ở vùng tầng khí quyển đối lưu, được tạo ra thứ phát do hậu quả tương tác giữa chất gây ô nhiễm, nhiệt độ và ánh sáng mặt trời. Đây là loại khí không màu và có khả năng gây kích ứng cao, dẫn đến những hậu quả biến đổi trên da như gây oxide hóa protein, thiếu hụt các chất chống oxy hóa, gây peoxide hóa lipid tại da, gây viêm và hoạt hóa đáp ứng stress tế bào.

4.3. Tác động của khói thuốc lá

Trong khói thuốc lá ước tính có đến 3800 hợp chất có hại khác nhau. Cơ chế gây tác hại cho da của khói thuốc lá được cho là thông qua việc giảm lưu lượng vi tuần hoàn, giảm hoạt động của nguyên bào sợi và ức chế quá trình chống lại các gốc oxid hóa tự do, kích thích tế bào hắc tố tiết nhiều melanin. Mối liên hệ giữa khói thuốc lá và lão hóa da được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Hút thuốc lá gây ra sự lão hóa da nhanh chóng, hình thành nhiều nếp nhăn quanh miệng và ở mắt, thay đổi màu sắc da (vàng, cam hoặc tím). Người hút thuốc lá nhiều có biểu hiện tăng sắc tố vùng niêm mạc miệng gọi là bệnh tăng sắc tố ở người hút thuốc (“smoker’s melanosis”) (Hình 13-7). Khói thuốc lá làm thay đổi sắc da và triệu chứng này có thể thuyên giảm được nếu ngưng hút thuốc. Những nghiên cứu so sánh trên các cặp sinh đôi cho thấy nếu có hút thuốc thì tăng rõ rệt các dấu hiệu như nhăn, nhão da, rối loạn sắc tố da.

Ngoài ra, còn ghi nhận có mối liên quan giữa khói thuốc lá và ung thư da. Nhiều tổn thương ung thư và tiền ung thư da có liên quan với hút thuốc lá như keratoacanthoma. Tuy nhiên, mối liên quan với ung thư biểu mô tế bào gai và ung thư biểu mô tế bào đáy vẫn còn đang được nghiên cứu.



Hình 13-7. Tăng sắc tố niêm mạc ở người hút thuốc lá

(a) Vùng niêm mạc nướu chuyển sang màu nâu ở một người hút thuốc lá kéo dài; (b) Một người có thói quen hút thuốc lá ngược có rối loạn sắc tố khoang miệng và có vùng trợt màu hồng ở vòm khẩu cái. (Nguồn: <https://emedicine.medscape.com/article/1077501-clinical#b2>)

4.4. Những bệnh lý da liên quan đến ô nhiễm không khí

Ô nhiễm không khí gây ảnh hưởng đến một số đặc tính sinh học của da như tốc độ tiết bã nhờn, mức độ của carbonylated proteins ở lớp sừng, gây phản ứng hồng ban vùng mặt ở những người tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời.

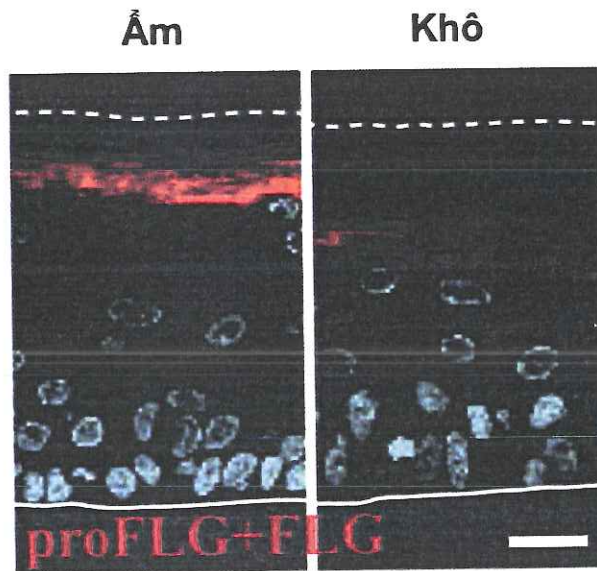
Nghiên cứu cho thấy tiếp xúc không khí ô nhiễm trong nhà và ngoài trời có liên quan đến tăng tốc độ lão hóa da, sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố khác như ánh sáng mặt

Da liễu cơ bản

trời, thuốc lá. Đặc biệt, có những bệnh lý về da được chứng minh là có liên quan đến ô nhiễm môi trường như mày đay, viêm da cơ địa, viêm da tiết bã, mụn trứng cá.

5. TÁC ĐỘNG CỦA ĐỘ ẨM

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng tiếp xúc với độ ẩm thấp và nhiệt độ lạnh khiến da khô và ngứa. Tiếp xúc với không khí có độ ẩm tương đối thấp khoảng 10% gây ra tăng mất nước qua thượng bì, rối loạn chức năng hàng rào bảo vệ da khiến da trở nên nhạy cảm hơn với các kích thích từ bên ngoài.



Hình 13-8. So sánh biểu hiện của filaggrin tại da khi không khí đủ độ ẩm và da trong môi trường khô. Khi độ ẩm giảm thì cho thấy da giảm biểu hiện của protein này (màu đỏ). Màu xanh biểu hiện cho nhân tế bào thượng bì. (Nguồn: "J Dermatol Sci, 86(2):106 – 113, 2017")

6. TÁC ĐỘNG CỦA NHIỆT ĐỘ

Nhiệt độ môi trường cũng là một yếu tố gây ra lão hóa da. Bề mặt da bình thường có nhiệt độ khoảng 33°C và da đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa nhiệt độ. Nhiệt độ da có thể tăng cao đến 40°C do sự tương tác sinh nhiệt của tia hồng ngoại chiếu trực tiếp trên da.

Sốc nhiệt có thể gây kích thích tăng sinh mạch máu, kết tập nhiều tế bào viêm và gây oxide hóa làm tổn thương DNA. Tiếp xúc nhiệt kéo dài có thể gây ra tăng biểu hiện MMP-12 tại lớp bì, giảm fibrillin-1 ở lớp bì.

Nhiều biểu hiện lão hóa da do nhiệt ghi nhận ở những người làm nghề tiếp xúc nhiệt kéo dài như nấu bếp, nướng bánh, làm thủy tinh, có thể gọi đó là lão hóa da do nhiệt

(thermal skin aging). Hiện chưa có nghiên cứu ghi nhận những ảnh hưởng của nhiệt độ lạnh lên lão hóa da.

7. MỘT SỐ CÁC YẾU TỐ KHÁC

7.1. Dinh dưỡng

Những dấu hiệu ở da ví dụ như viêm da, viêm nướu, nứt mép, rụng tóc và mất sắc tố da đã được ghi nhận trong một số rối loạn thiếu hụt dinh dưỡng. Việc sử dụng thực phẩm chức năng và các chế độ dinh dưỡng ăn kiêng cũng tạo ra một số ảnh hưởng nhất định trên da. Một chế độ ăn giàu chất chống oxid hóa giúp kéo dài sự trẻ trung cho làn da. Chế độ ăn nhiều trái cây, rau xanh, dầu olive cho thấy hiệu quả bảo vệ da khỏi tổn hại do ánh sáng, trong khi chế độ ăn nhiều thịt và bơ cho tác động ngược lại. Ăn quá nhiều đường được cho là có thể gây nhăn da nhiều hơn.

Cơ chế chính xác cho việc dinh dưỡng ảnh hưởng như thế nào cho sức khỏe làn da thì vẫn cần thêm những bằng chứng vững chắc hơn, tuy nhiên lưu ý việc bổ sung các vi chất giúp chống lão hóa cần được tham vấn bởi chuyên gia và nên dùng chỉ ở những trường hợp có thiếu hụt dinh dưỡng thật sự.

7.2. Căng thẳng tinh thần (stress)

Hầu như tất cả các rối loạn về da đều bị ảnh hưởng bởi các rối loạn căng thẳng tâm lý, mặc dù cơ chế cụ thể vẫn chưa được hiểu rõ. Rối loạn căng thẳng tinh thần kéo dài có thể dẫn đến một số hệ quả là rối loạn chức năng hệ thống miễn dịch, tăng sản xuất các gốc oxid hóa tự do và tổn thương DNA, góp phần vào việc dẫn đến lão hóa da. Ngoài ra, một số chứng cứ mới cho thấy stress gây giảm tính thấm thượng bì và giảm khả năng tái tạo hồi phục của thượng bì. Mối liên hệ giữa thần kinh – da còn thông qua hệ thống các cytokine tiền viêm.

7.3. Rối loạn giấc ngủ

Rối loạn giấc ngủ ngày nay được chứng minh có mối liên quan đến nhiều bệnh lý mạn tính như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, bệnh tim mạch, trầm cảm, ung thư và tăng nguy cơ tử vong. Ngủ ít khiến cho chức năng hàng rào da suy giảm. Rối loạn giấc ngủ khiến da kém tươi tắn, giảm sắc độ sức sống của da, đặc biệt là vùng quanh mắt và quanh miệng. Một nghiên cứu cho thấy các phụ nữ ngủ ít hơn 5 giờ mỗi đêm thì bộc lộ các dấu hiệu lão hóa nhiều hơn.

8. KẾT LUẬN

Da là cơ quan thực hiện những chức năng quan trọng đối với cơ thể. Do bao bọc bên ngoài cơ thể nên da là nơi phản ánh trực tiếp các tác động của yếu tố môi trường. Những yếu tố có hại làm thúc đẩy quá trình lão hóa da bao gồm ánh sáng mặt trời, khói thuốc lá, nhiệt độ, dinh dưỡng, stress và tình trạng thiếu ngủ. Nhận thức đầy đủ được các yếu tố môi trường ảnh hưởng lên da và toàn bộ cơ thể rất quan trọng để lập kế hoạch giảm thiểu tác động xấu từ môi trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, et al (2019). “The impact of airborne pollution on skin” (2019), *J Eur Acad Dermatol Venereol*.33(8), pp. 1496-1505.
2. Goldsmith Lowell A., Katz Stephen I. (2008), *Fitzpatrick's Textbook of Dermatology*, McGraw-Hill, New York, 8th, pp. 1031 – 1074.
3. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T (2017). “The skin aging exposome”. *J Dermatol Sci*. Mar; 85(3), pp. 152 – 161.
4. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. (2018), “Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms”, *Environ Int.*; 122, pp. 67 – 90.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Điều nào sau đây đúng với thực hành bảo vệ da khỏi tác hại của UV?

- a. Tránh ra ngoài trước 10 giờ sáng và sau 4 giờ chiều
- b. Thoa kem chống nắng đúng cách mỗi ngày và lặp lại
- c. Nên ở vùng cao và ít mây vì cường độ UV thấp
- d. Sử dụng dù hay ở dưới bóng râm thường xuyên để tránh tác động của UV

Câu 2. Người sống trong môi trường có độ ẩm thấp sẽ gây ra hậu quả nào sau đây?

- a. Da nhờn vì các tuyến tăng tiết bã nhờn
- b. Da khô vì tăng mất nước qua thượng bì
- c. Da mịn màng vì tăng biểu hiện filaggrin thượng bì
- d. Da nhanh lão hóa dẫn đến ung thư da

Câu 3. Bệnh nhân type da III bỏng nắng cấp tính sau tắm biển, có biểu hiện hồng ban lan toả và phù nề ở mặt, thân mình. Câu nào sau đây là đúng?

- a. Tổn thương thượng bì

- b. Thương tổn này chủ yếu do tia UVC gây ra
- c. Đây là bỏng độ 3 cần nhập viện cấp cứu
- d. Thương tổn này cấp tính ảnh hưởng đến tất cả các lớp của da

Câu 4. So với UVC và UVB thì UVA có thể xuyên sâu hơn xuống đến lớp bì là do?

- a. UVA có bước sóng ngắn hơn UVC và UVB
- b. UVA có bước sóng dài nhất trong phổ cực tím
- c. UVA có năng lượng mạnh nhất trong phổ cực tím
- d. UVA có khả năng phản xạ cao

Câu 5. Điều nào sau đây đúng với ozone tầng thấp?

- a. Rất cần thiết để ngăn chặn UVC đến mặt đất
- b. Bị hao hụt do ô nhiễm không khí dẫn đến hiệu ứng nhà kính
- c. Gây lão hóa da và làm nặng viêm da
- d. Là một chất ô nhiễm không khí nguyên phát

LÃO HÓA DA

BS. CKI. Vương Thế Bích Thanh

Mục tiêu học tập

- Trình bày được nguyên nhân nội sinh và ngoại sinh của lão hóa da.
- Giải thích được các thay đổi cấu trúc và chức năng da trong tiến trình lão hóa da tự nhiên.
- Giải thích được các biểu hiện lâm sàng của một số bệnh lý khi da lão hoá.

1. MỞ ĐẦU

Ở Việt Nam, số lượng và tỉ lệ người lớn tuổi đang tăng dần trong những năm qua. Theo số liệu đầu năm 2017, tỉ lệ người trên 65 tuổi là 5,5% và đến đầu năm 2019 là 11,3% và theo dự báo của Liên Hiệp Quốc, đến năm 2050 tỉ lệ dân số trên 65 tuổi tại Việt Nam sẽ chiếm 23%. Sự gia tăng tuổi thọ dân số ở Việt Nam và cả các nước đã và đang phát triển trên thế giới thúc đẩy nhu cầu cần thiết những hiểu biết rộng hơn về sự lão hoá.

2. ĐỊNH NGHĨA

Lão hóa là tình trạng giảm thiểu chức năng và dự trữ của mọi cơ quan trong cơ thể, bao gồm cả da. Quá trình suy giảm chức năng một cách tự nhiên của da thường được thúc đẩy bởi các tác động mạn tính của môi trường như tia cực tím và bức xạ hồng ngoại cũng như từ các yếu tố sinh ung hiện diện trong không khí ô nhiễm ở các trung tâm đô thị.

Quá trình lão hóa xuất hiện từ mức độ tế bào và là hệ quả của sự lập trình di truyền cũng như của các tổn thương tích lũy từ môi trường. Tế bào của động vật có vú chỉ có thể phân bào một số lần nhất định để rồi chấm dứt phân bào vĩnh viễn, ở vào một trạng thái được gọi là lão hóa sao chép khi đó tế bào lão hóa trở với những kích thích nguyên phân. Đối với các sinh vật đa bào, lão hóa có vai trò như một cơ chế phòng chống ung thư, vì lão hóa giúp ngăn chặn sự phát triển không kiểm soát của các tế bào già nua mà vốn dĩ DNA đã bị tổn thương nặng nề trong suốt vòng đời. Quá trình sửa chữa DNA của tế bào càng hiệu quả bao nhiêu thì vòng đời của nó càng dài bấy nhiêu.

3. CƠ CHẾ LÃO HOÁ

Tiến trình lão hóa trong cơ thể diễn ra dưới ảnh hưởng của ba yếu tố: telomere, sự tổn thương DNA và hệ thống miễn dịch.

3.1. Telomere

Telomere là đầu tận cùng của nhiễm sắc thể tế bào nhân chuẩn bao gồm hàng trăm phân đoạn mã được lặp đi lặp lại. Trong quá trình nguyên phân của tế bào sinh dưỡng, men DNA polymerase không thể sao chép các cặp mã cuối cùng của các nhiễm sắc thể, do đó nhiễm sắc thể sẽ ngắn đi sau mỗi chu kỳ phân bào. Telomerase, một transcriptase ngược đặc biệt có thể phục hồi các đầu tận nhiễm sắc thể này. Tuy nhiên ngoại trừ các tế bào gốc, nồng độ của men này trong các tế bào khác là rất thấp.

Ở da, telomerase hiện diện ở các tế bào thượng bì dù ở mức độ thấp. Nguyên bào sợi và hắc tố bào có telomere dài hơn so với tế bào tạo sừng, nhưng quan sát ở cả ba loại tế bào thấy telomere chỉ ngắn đi khoảng 11 – 25 cặp base mỗi năm. Men telomerase được cho là giúp duy trì telomere ở tế bào tạo sừng, trong khi nguyên bào sợi và hắc tố bào duy trì telomere nhờ vào tốc độ phân bào chậm. Khi telomere còn lại rất ngắn thì độ xem như là tín hiệu lão hóa hoặc cái chết có chương trình của tế bào và các gen dưới telomere có khả năng bị tổn hại. Do đó, telomere có thể xem như là chiếc đồng hồ sinh học của tế bào.

3.2. Tổn thương DNA

Ở người, chỉ những đột biến xuất hiện ở những gen liên quan đến quá trình lão hóa mới gây ra các hội chứng lão hóa sớm. Các bệnh lý và hội chứng lão hóa sớm có sự suy giảm khả năng sửa chữa DNA và những tổn thương DNA tích lũy giữ một vai trò quan trọng trong quá trình lão hoá. Tuy nhiên, vai trò của những gen này trong quá trình lão hoá bình thường vẫn chưa được hiểu rõ.

3.3. Hệ miễn dịch

Hệ miễn dịch có hai vai trò là bảo vệ cơ thể trước các tác nhân bên ngoài và bảo vệ bên trong cơ thể. Sự suy giảm trí nhớ miễn dịch của tế bào T, giảm số lượng tế bào T, giảm hormon và tính miễn dịch tế bào là các đặc điểm của lão hóa hệ miễn dịch. Cùng với thời gian, sự gia tăng các gốc tự do bên trong tế bào sẽ gây ra stress oxy hóa và gây viêm ở mức độ thấp. Ngoài ra, sự tổn thương của ti thể sẽ làm phóng thích các gốc tự do vào bào tương. Sự mất cân bằng các gốc tự do góp phần vào sự lão hóa của hệ thống miễn dịch. Điều này làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và bệnh ác tính ở người già.

4. LÃO HÓA DA

Quá trình lão hóa da bao gồm hai hiện tượng. Lão hóa da nội sinh là một quá trình toàn thể xảy ra ở mọi tế bào, bao gồm những biến đổi không thể tránh khỏi gây ra do thời gian; lão hóa da ngoại sinh bao gồm những biến đổi gây ra bởi các yếu tố môi trường mạn tính chồng lên quá trình nội sinh, trong đó phơi nhiễm ánh nắng là một ví dụ điển hình của lão hóa da ngoại sinh.

Các thay đổi xuất hiện với lão hóa dẫn đến sự suy giảm về mặt sinh lý. Những thay đổi chính bao gồm khô da, nhăn da, xệ da và những tổn thương tân sinh lành tính khác nhau. Da lão hóa kém đàn hồi và phục hồi sau tổn thương chậm hơn.

4.1. Lão hóa da nội sinh

4.1.1. Cơ chế của lão hóa da nội sinh

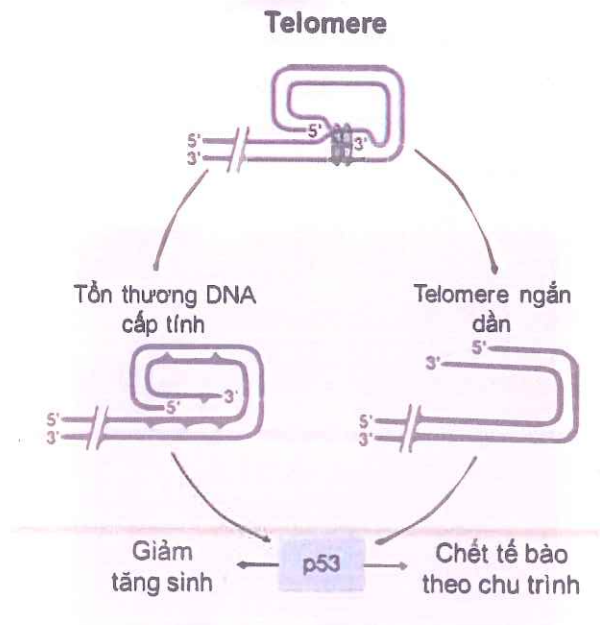
Các tổn thương tích lũy theo thời gian ở mức độ phân tử, bao gồm tổn thương DNA do tác động của các gốc tự do sẽ làm cho tế bào dễ bị tổn thương và hậu quả cuối cùng là sự lão hóa và cái chết có chương trình của tế bào. Mặc dù da sở hữu một hệ thống men chống oxy hóa (superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase) và các phân tử chống oxy hóa không phải enzym (vitamin E, coenzyme Q10, ascorbate và carotenoids), hệ thống này cũng không thật sự hoàn hảo và cũng chịu tác động bởi sự lão hóa chung. Các tác nhân oxy hóa làm tăng nồng độ của các protein điều hòa stress, bao gồm yếu tố gây giảm oxy mô (HIFs) và yếu tố nhân NFκB. HIFs gây ảnh hưởng đến sự biểu hiện của các gen điều hòa chuyển hóa tế bào, sự sống còn, tính di động, tính toàn vẹn của màng đáy, sự sinh sản mạch máu, sự tạo máu và các chức năng khác. Cả HIFs và NFκB đều làm tăng tiết các cytokines tiền viêm như interleukin-1, interleukin-6, yếu tố sinh sản nội mạch (VEGF) và yếu tố hoại tử u (TNF-α). Các protein này liên quan đến điều hòa miễn dịch và sự sống còn của tế bào và xem là giữ chức năng trung tâm của quá trình lão hoá.

Quá trình oxy hóa cũng tác động đến telomere. Một kênh liên lạc chung sẽ được kích hoạt bởi sự tổn thương DNA và đầu tận của telomere. Quá trình ngăn lại của telomere và hư hỏng cơ chế tự sửa chữa của telomere sẽ làm đứt đoạn cấu trúc vòng của telomere và làm lộ ra đầu 3' vốn được "vùi sâu" trong cấu trúc vòng. Sự phơi bày của đoạn lặp TTAGGG sẽ kích hoạt p53 và kích thích các đáp ứng gây ra lão hóa và cái chết có chương trình của tế bào (Hình 14-1).

Quá trình oxy hóa còn làm tổn thương các protein tế bào dẫn đến việc hình thành những nhóm carbonyl (C=O). Các protein này bị thoái giáng bởi các proteasome. Tuy nhiên chức năng của các proteasome này cũng giảm theo tuổi tác, do đó sẽ gây tích tụ các protein có hại và cản trở hoạt động bình thường của tế bào.

Một cơ chế khác của quá trình nội sinh là sự lão hóa tế bào, tức là khả năng phân bào bị hạn chế của tế bào. Đó được xem như là một cơ chế chống ung thư ở sinh vật đa bào.

Một cơ chế nữa là đồng phân quang học hóa acid amin, nghĩa là chuyển D-acid amin thành L-acid amin trong protein, quá trình này làm thay đổi chức năng của protein và khiến protein khó bị thoái giáng hơn.



Hình 14-1. Telomere

Bình thường là một vòng thông lọng có 150 – 200 cặp base với đầu tận 3' chuỗi đơn nhô ra. (Nguồn: "Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 2012")

4.1.2. Các thay đổi về cấu trúc và chức năng khi da lão hóa

Thượng bì

Thay đổi nổi bật và hằng định nhất về mặt mô học của da là ranh giới giữa lớp bì-thượng bì trở nên phẳng kèm theo xóa nhòa các chân bì nhú và chóp lưới thượng bì. Điều này dẫn đến sự giảm đáng kể diện tích tiếp xúc giữa hai lớp này và hệ quả tất yếu là giảm trao đổi dinh dưỡng đến lớp thượng bì. Sự phân tách giữa lớp bì-thượng bì xảy ra rõ rệt ở da người lớn tuổi, giải thích tại sao da người già dễ rách hoặc bong tróc với những chấn thương nhỏ. Da mỏng đi theo tuổi và giảm từ 10 – 50% bề dày trong khoảng từ 30 – 80 tuổi. Độ dày của lớp thượng bì cũng như kích thước tế bào tạo sừng trở nên thay đổi và đa dạng hơn theo tuổi tác. Ngoài ra, các tế bào thượng bì lão hóa đề kháng tốt hơn với sự chết theo chương trình và do đó dễ tích tụ đột biến hơn và dễ dẫn đến ung thư hơn.

Da liễu cơ bản

Độ dày trung bình của lớp sừng có vẻ hằng định theo tuổi tác, mặc dù từng tế bào sừng có thể to ra. Sự sụt giảm lipid và mất nước ở da người già một phần là do các chất cặn bã từ quá trình tổng hợp cholesterol. Sự thay đổi của độ pH cũng như tính thấm của da cũng khiến cho tác động và tính khuếch tán của thuốc qua da bị thay đổi. Sự suy giảm tổng hợp lipid ở da có thể do sự mất cân bằng các yếu tố điều hòa phiên mã men hoặc bất thường trong việc điều hòa các tuyến cận tiết/ tự tiết.

Ở người già, da thường trở nên khô và dễ tróc vảy, đặc biệt ở hai chân, vùng chịu ảnh hưởng nhất của tuổi tác xét về nồng độ filaggrin ở da (Hình 14-2). Filaggrin cần để kết nối các sợi keratin thành các macrofibril. Sự thiếu hụt của chất này gây ảnh hưởng đến chức năng hàng rào bảo vệ của da.



Hình 14-2. Biểu hiện da khô, mỏng ở người lớn tuổi

Da mặt lưng bàn tay mỏng, khô, gồ ghề, không trơn láng, tróc vảy, có các vết trầy xước do cào gãi của một bệnh nhân 75 tuổi.

Chu chuyển thượng bì giảm từ 30 – 50% từ 30 – 80 tuổi, đi kèm theo là vận tốc thay thế của lớp sừng chậm lại. Điều này khiến bề mặt da khô và gồ ghề, không trơn láng. Tốc độ mọc lông, tóc và móng cũng như tốc độ lành vết thương cũng giảm theo tuổi.

Sự sụt giảm số lượng hắc tố bào hoạt động cũng được cho là làm giảm khả năng chống tia UV của da. Ngoài ra sự suy yếu khả năng sửa chữa DNA của hắc tố bào cũng dẫn đến tăng nguy cơ ung thư da.

Khi cơ thể trưởng thành đến lúc lão hoá, da giảm khoảng 20 – 50% số lượng tế bào Langerhans, tế bào chịu trách nhiệm trình diện kháng nguyên. Số lượng tế bào còn lại thì có các xúc tu ngắn lại hoặc giảm về số lượng. Đây chính là nguyên nhân làm cho da giảm tính đề kháng miễn dịch khi lão hoá.

Da lão hóa giảm tổng hợp Vitamin D góp phần gây ra loãng xương, đái tháo đường, tăng huyết áp. Sự thiếu vitamin D ngược lại thúc đẩy quá trình lão hóa và do đó sử dụng vitamin D bổ sung ở người lớn tuổi được khuyến khích.

Lớp bì

Lớp bì ở người già giảm khoảng 20% bề dày, mặc dù ở những vùng da không ra ánh sáng thì lớp bì chỉ mỏng đi nhiều ở người trên 80 tuổi. Lớp bì ở người già thường ít tế bào, ít mạch máu, ít collagen và sợi elastin. Sự giảm đáp ứng viêm ở người già là hệ quả của giảm tổng hợp và giảm tiết cytokine và các yếu tố trung gian gây viêm cũng như do giảm đáp ứng của lớp nội mô. Nghiên cứu cấu trúc vi thể của mạch máu người già cho thấy vách mạch máu dày lên, nhất là ở chân do tác dụng của trọng lực.

Sự giảm tính đàn hồi khiến cho mạch máu bị giòn và cứng. Cấu trúc vi thể dưới kính hiển vi điện tử của mạch máu cho thấy thoái hóa cục bộ của các thành phần đàn hồi của mạch máu, giải thích cho sự dễ xuất hiện ban xuất huyết hay những vết bầm máu ở người lớn tuổi. Sự suy giảm theo tuổi của số lượng mạch máu, nhất là các vòng mao mạch thẳng đứng vốn hiện diện nhiều ở các nhú bì ở da trẻ tuổi và sự gia tăng khoảng cách từ các vòng mao mạch đến lớp thượng bì được cho là nguyên nhân dẫn đến các thay đổi của da lão hóa như tái, giảm nhiệt độ bề mặt da và giảm tưới máu da. Sự suy giảm tính thấm nội mô cũng làm giảm tính bám dính của bạch cầu và làm suy yếu hệ miễn dịch của da khiến da chậm lành thương và dễ bị nhiễm trùng. Khi da gặp nóng hoặc lạnh, các mạch máu bị lão hóa giảm hoặc mất khả năng co giãn điều hòa nhiệt và điều này có thể dẫn đến sốc nhiệt hoặc mất nhiệt. Ngoài ra sự suy giảm của mạng lưới mạch máu quanh chân tóc hoặc các tuyến của da có thể gây thiếu sản hoặc xơ hóa các phần phụ da này theo thời gian.

Các thay đổi sinh hóa sợi collagen, elastin và chất nền, mà chủ yếu là sự biến đổi collagen làm cho da trở nên cứng hơn. Lượng collagen trên mỗi đơn vị bề mặt da giảm gần 1% mỗi năm ở người trưởng thành, các sợi collagen còn lại thì mất tổ chức, đặc lại, tạo hạt hoặc tăng tạo liên kết chéo. Sau đó là sự giảm tổng hợp collagen loại I và III, giảm sự enzym hóa và glycosyl hóa collagen, dẫn đến tổn thương phân tử protein và tăng nồng độ men collagenase. Những thay đổi này biểu hiện thành tình trạng da nhăn, lỏng lẻo và góp phần làm chậm sự lành thương ở người già cũng như tăng nguy cơ tổn thương da do áp lực.

Mô dưới da, cơ và xương

Theo thời gian, cơ mặt tích tụ "sắc tố lão hoá" lipofuscin, một chất đánh dấu của tổn thương tế bào, kết hợp với sự giảm kiểm soát thần kinh cơ, dẫn đến sự hình thành các nếp nhăn. Ngoài ra, mô dưới da bị mất mỡ tại những vùng riêng biệt như trán, hốc mắt, miệng, thái dương. Ngược lại, mô mỡ lại tích tụ ở những vùng như dưới cằm, má, rãnh môi mũi. Khác với da người trẻ, mỡ tích tụ ở da lão hóa có xu hướng phân bố theo trọng lực và gây chảy xệ. Sự giảm và tái phân bố mô mỡ dưới da đưa đến tình trạng tăng nguy cơ chấn thương và tăng nguy cơ hạ thân nhiệt do giảm lớp cách li tự nhiên.

Cũng như xương ở những vùng khác, xương mặt cũng giảm khối lượng theo tuổi. Sự tái hấp thu xương xảy ra nhiều ở xương hàm dưới, hàm trên và xương trán. Mất xương ở những vị trí này khiến cho da càng bị chảy xệ và làm xóa nhòa ranh giới giữa vùng hàm và cổ.

Tóc

Đến khoảng 50 tuổi, khoảng 50% số lượng tóc chuyển sang màu trắng và hầu như mọi người ở tuổi này đều bị bạc tóc ở những mức độ khác nhau do sự sụt giảm hoặc mất hắc tố bào ở chân tóc. Sự sụt giảm số lượng hắc tố bào ở lông tóc xảy ra nhanh hơn ở da. Tóc bạc nhanh hơn lông ở những vùng khác do tỉ lệ anagen/telogen ở tóc cao hơn so với lông các vùng khác. Các hắc tố bào thiếu sự vận chuyển túi hắc tố sẽ gây ra gia tăng stress oxy hóa ở các tế bào tạo sừng ở chân tóc, ảnh hưởng đến hoạt động và khả năng sống còn của các tế bào này. Quá trình hói là hệ quả chủ yếu của sự chuyển đổi từ tóc dày, đen sang tóc mảnh, ít sắc tố giống như lông mặt trước cằm tay. Quá trình này phụ thuộc androgen và giải thích vì sao phụ nữ ít bị hói và nếu bị cũng ít khi nghiêm trọng như nam giới.

Các tuyến dưới da và thần kinh

Có khoảng 15% số lượng tuyến mồ hôi bị sụt giảm trong suốt quá trình lão hoá. Khả năng tiết mồ hôi ở người già giảm khoảng 70% so với người trẻ, chủ yếu do giảm khả năng tiết của tuyến, khiến người già dễ bị sốc nhiệt. Số lượng và kích thước tuyến bã gần như không thay đổi theo thời gian, tuy nhiên lượng chất bã tiết ra giảm rất nhiều do giảm tổng hợp androgen làm giảm lipid ở thượng bì.

Tiểu thể Meissner và Pacini giảm một phần ba về số lượng từ khoảng 20 đến 90 tuổi, đồng thời hình dạng và kích thước cũng trở nên không đồng nhất. Sự giảm cảm giác ở người già bao gồm cảm giác sờ nông, cảm giác rung, cảm giác giác mạc, cảm giác phân biệt hai điểm và định vị trong không gian. Ngưỡng đau tăng lên khoảng 20% ở người già. Sự suy giảm chức năng cơ giãn mạch theo tư thế được cho là do giảm đáp ứng của hệ giao cảm. Hậu quả là tăng nguy cơ chấn thương da mà các dấu hiệu cảnh báo như đau, đỏ da, phù nề lại xuất hiện chậm.

4.1.3. Tác động của mãn kinh

Estrogen giữ một vai trò quan trọng trong sự phát triển và sinh sản ở nữ giới, đồng thời cũng ảnh hưởng lên da và tóc. Và không ngạc nhiên khi ảnh hưởng này giảm đáng kể sau khi mãn kinh. Nữ giới thông thường mãn kinh khoảng 50 tuổi và khi tuổi thọ trung bình tăng lên đến khoảng 80 tuổi, phụ nữ phải chịu đựng mãn kinh suốt một phần ba cuộc đời của mình. Trước khi mãn kinh, lượng estrogen chủ yếu là estradiol, vốn được sản xuất bởi buồng trứng. Sau mãn kinh, lượng estrogen giảm khoảng 90% và chủ yếu là estrion, một dạng ít hoạt động hơn. Progesterin và androgen cũng sụt giảm đáng kể sau mãn kinh. Sự thiếu hụt estrogen là nguyên nhân của nhiều hiện tượng sinh lý như cơn nóng bừng mặt, teo nhỏ các cơ quan sinh sản cũng như các cơ quan không sinh sản chịu tác động của estrogen. Sự suy giảm theo tuổi vai trò bảo vệ của da, khả năng điều hòa miễn dịch và lành vết thương được cho là liên quan đến sự sụt giảm estrogen và giảm đáp ứng đối với estrogen.

Sự suy giảm lượng estrogen liên quan đến giảm lượng collagen ở lớp bì và làm giảm khả năng đàn hồi. Ngoài ra mãn kinh cũng gây ra giảm khả năng giữ nước của da, gây khô da, tăng nếp nhăn do giảm tiết bã. Những thay đổi này liên quan đến mãn kinh nhiều hơn là lão hóa tự nhiên theo thời gian và xuất hiện nhiều hơn ở người không dùng nội tiết tố thay thế (Hình 14-3). Sau mãn kinh, sự giảm khả năng lành vết thương liên quan đến giảm collagen type I. Estrogen và progesteron cũng được cho là điều hòa đáp ứng viêm, kích thích tế bào tạo sừng biệt hóa, tăng tổng hợp collagen, mucopolysaccharide và hyaluronic acid.



Hình 14-3. Các thay đổi khi da lão hoá

Lớp thượng bì và lớp bì khi lão hóa khiến da nhăn, lông lẻo, chùng nhão, chảy xệ, đồi mồi. Mô dưới da bị mất mỡ tại vùng trán, miệng, thái dương. Tăng mô mỡ tích tụ ở những vùng như hàm dưới, má, rãnh môi mũi, vùng dưới mắt. Tóc bạc, giảm lông mày, lông mi.

4.2. Lão hóa da ngoại sinh

4.2.1. Cơ chế của lão hóa da do ánh sáng

Tổn thương ở nhân và màng tế bào

Tia UV thông qua việc sản sinh các gốc tự do gây ức chế phosphatase. Ngoài ra, tia UV cũng kích thích tổng hợp và tiết ra yếu tố điều hòa tăng trưởng (CYR61) có tác dụng ức chế tổng hợp collagen type 1, tăng nồng độ MMP-1, giảm nồng độ TGF- β và kích hoạt AP-1. Như vậy ở da bị tổn thương do tia UV có sự giảm sản xuất collagen. Tăng hoạt động của AP-1 cũng dẫn đến thoái giáng chất nền ngoại bào, điển hình như MMP-1 (collagenase), MMP-3 (stromelysin-1), MMP-9 (92kd gelatinase). Tia UV cũng kích hoạt yếu tố nhân κ B làm gia tăng quá trình giáng hóa chất nền lớp bì bằng cách tăng nồng độ MMP-1 và MMP-9. Thoái giáng chất nền càng bị thúc đẩy bởi MMP-8 (collagenase) của tế bào da nhân trung tính xuất hiện nhiều ở da phơi nhiễm UV.

Thoái giáng collagen do tia UV thường không hoàn toàn, dẫn đến tổn động nhiều mảnh vụn collagen thoái giáng trong lớp bì, điều này làm giảm tính toàn vẹn của cấu trúc da. Ngoài ra, số lượng lớn sản phẩm thoái giáng collagen sẽ gây ức chế tổng hợp collagen mới ở da. Một điều thú vị là sự gia tăng stress liên quan đến hoạt động của AP-1, tăng nồng độ CYR61 và MMP và giảm tổng hợp collagen đã được nhắc đến trong phần lão hóa da nội sinh, cho thấy rằng cơ chế tương đương cũng xuất hiện trong lão hóa da do tuổi tác thông qua cơ chế gốc tự do. Bức xạ UV, tác động trực tiếp hoặc thông qua gốc tự do đều làm kích ứng phiên mã của tropoelastin, một thành phần của sợi elastin trưởng thành. Fibrillin 2, 5 và 1, thành phần cấu trúc của sự đứt gãy vi sợi của sợi elastin lớp bì cũng gia tăng về lượng trong thoái hóa elastin. Hơn nữa, sự gia tăng men elastase được ghi nhận ở da tổn thương do ánh sáng là do bạch cầu đa nhân trung tính tăng tổng hợp và tăng tiết men elastase qua cơ chế kích thích của các yếu tố trung gian gây viêm. Như vậy, sự mất cân bằng nghiêm trọng của tổng hợp các thành phần cấu tạo sợi elastin dẫn đến sự hình thành các elastin thoái hóa to vô định hình.

Tổn thương ti thể

Ti thể là các cơ quan của tế bào có nhiệm vụ sản sinh năng lượng cho tế bào (adenosine triphosphate) bằng cách tiêu thụ oxy. Mặc dù được trang bị một hệ thống chống oxy hoá, sự sản sinh liên tục các gốc tự do sẽ làm hư hại DNA của ti thể (mtDNA). Ti thể không có khả năng sửa chữa những đoạn dài DNA hư hỏng, mặc dù cơ quan này có thể thay đổi các gốc base tổn thương do quá trình oxy hoá. DNA ti thể do đó có tần suất đột biến gen cao gấp 50 lần DNA nhân và DNA ti thể của tế bào phơi nhiễm ánh sáng bị đột biến cao hơn ti thể của tế bào được bảo vệ.

Oxy hóa protein

Protein bị ảnh hưởng bởi quá trình oxy hoá và da tổn thương do ánh sáng tích tụ một lượng lớn protein bị oxy hóa và tổn hại ở phần nông lớp bì. Tia UVA giữ vai trò chính trong việc gây tích tụ loại protein này và gây ức chế hoạt động của proteasome cũng như ức chế khả năng tiêu hủy protein hư hỏng.

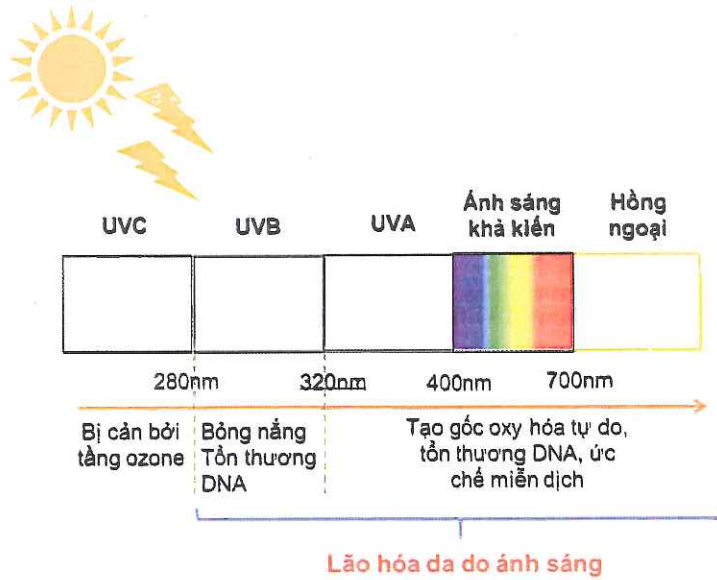
Tổn thương màng đáy

Ở da phơi nhiễm ánh sáng, màng đáy trở nên dày hơn và có nhiều lớp, hậu quả của sự kích hoạt MMP, gây cản trở sự khuếch tán các chất giữa lớp thượng bì và lớp bì và gây ảnh hưởng đến sức khoẻ của lớp thượng bì.

Phổ hoạt động của ánh sáng lên da

Phổ hoạt động của ánh sáng đối với lão hóa da ở người vẫn chưa được xác định, nhưng đã cho thấy những ảnh hưởng tương đối trên da của một số quang phổ có hiện diện trong ánh sáng mặt trời (Hình 14-4). Photon của UVB có năng lượng cao gấp 1.000 lần so với UVA và là tác nhân chính gây ra bỏng nắng, da ngăm và sinh ung thư. UVB cũng là thủ phạm chính gây ra tổn thương DNA trực tiếp, kích thích viêm và ức chế miễn dịch cũng như tăng tổng hợp và tiết prostaglandin, đặc biệt là PGE2. UVB cũng khiến bạch cầu tăng xâm nhập vào da, làm tăng thoái giáng elastin. Ngoài ra, da người nếu phơi nhiễm với UVA mỗi ngày với liều thấp trong vòng một tháng cũng sẽ xuất hiện tăng sản thượng bì, dày sừng, giảm tế bào Langerhans, viêm bì. UVA cũng kích thích tổng hợp và phóng thích cytokines và MMP, kích thích đột biến DNA. UVA có tác động gây oxy hóa cao hơn UVB. Trong ánh sáng khả kiến còn có tia hồng ngoại (760 nm đến 1 mm). Bước sóng từ 760 – 1.400 nm có thể xâm nhập qua da và đến lớp dưới da mà không gây tăng nhiệt độ da đáng kể. Ngược lại, bước sóng 1.400 nm đến 1 mm chủ yếu được hấp thụ ở lớp thượng bì và làm tăng nhiệt độ da đáng kể.

Một số tình trạng suy yếu khác có thể thấy ở da lão hóa do ánh sáng bao gồm chậm lành vết thương và mất đáp ứng miễn dịch của da. Ngoài ra, tế bào ở vùng da phơi nhiễm ánh sáng có vòng đời ngắn, tốc độ sinh trưởng chậm và đáp ứng khác biệt với retinoic acid.



Hình 14-4. Phổ ánh sáng và tác động của nó lên da

Tất cả các bước sóng ánh sáng đều cùng nhau góp phần vào sự lão hóa da và hình thành nếp nhăn. (Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

Biểu hiện của lão hóa da do ánh sáng

Điểm đặc trưng của lão hóa da do ánh sáng là sự thoái hóa mô đàn hồi, đặc trưng bởi sự chuyển sang màu vàng của da và thoái giáng các sợi đàn hồi của da để tạo thành một khối vô định hình gồm những tropoelastin và fibrillin. Mặc dù fibrillin có nhiều ở lớp bì sâu bên dưới, ở lớp bì nông và ranh giới bì-thượng bì, fibrillin giảm về số lượng.

Ngoài ra, ở da bị tổn thương do ánh sáng, glycosaminoglycans và proteoglycans tăng trong khi collagen giảm, một phần do tăng hoạt động metalloproteinase. Trái ngược với các vùng da được bảo vệ khỏi ánh nắng ít hoạt động tế bào, da bị tổn thương bởi ánh nắng có nhiều nguyên bào sợi tăng sản, cũng như có nhiều tế bào viêm, bao gồm mô bào, tế bào bọn và một số tế bào đơn nhân khác, do đó có danh từ là viêm da ánh sáng (nghĩa đen: Viêm da do ánh sáng). Miễn dịch mô cho thấy tăng tế bào CD4+ ở lớp bì.

Mạch máu của lớp bì ở da bị tổn hại nhẹ có thành dày lên, trong khi ở da tổn thương nặng, thành mạch máu trở nên mỏng và giãn. Trái ngược với da lão hóa do tuổi tác, thượng bì lão hóa do ánh sáng thường gai hoá, mặc dù teo da nghiêm trọng có thể xuất hiện kèm mất tính phân cực và tế bào không điển hình. Ngoài ra, tế bào Langerhans cũng sụt giảm nghiêm trọng về số lượng cũng như hoạt động.

Những thay đổi của da dưới tác hại của ánh sáng khác nhau theo từng cá nhân, thể hiện một cách chắc chắn sự khác biệt về mặt di truyền đối với khả năng sửa chữa tổn

thương do ánh nắng. Lão hóa da do ánh sáng không chỉ xảy ra ở người có da sáng mà cả ở những người có da màu tối. Những thay đổi thường xuất hiện nặng nhất ở những vùng da mặt, cổ hoặc da mặt lưng căng tay. Một nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân bị ung thư tế bào đáy có da ít bị nhăn so với các đối tượng cùng tuổi và có cùng mức độ phơi nhiễm ánh sáng, cho thấy một số biểu hiện của lão hóa da do ánh sáng liên quan đến một xu hướng đột biến và sinh ung.

Lão hóa da do ánh sáng thường biểu hiện rõ ở người da trắng nhưng cũng gặp ở người châu Á, người gốc Tây Ban Nha (Hispanic) và châu Phi. Sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng của tổn thương da do ánh sáng giữa dân da trắng và các nhóm chủng tộc khác chủ yếu do khác biệt về khả năng chống chọi trước tia UV. Ở các nhóm còn lại, melanin đóng vai trò chủ chốt trong việc bảo vệ, trong khi ở dân da trắng lớp sừng dày lên đóng vai trò quan trọng hơn melanin. Yếu tố bảo vệ của lớp thượng bì dân da đen là 13.4 trong khi ở dân da trắng là 3.4. Lớp thượng bì dân da đen chỉ cho 6% UVB đi xuống lớp bì trong khi con số này ở dân da trắng là 30%. Tương tự, chỉ có 18% UVA là xuống được lớp bì dân da đen, còn ở dân da trắng con số này là 55%. Đặc điểm chính của tổn thương da do ánh sáng ở dân châu Á là đồi mồi và đốm sắc tố. Nhăn da vừa đến nặng chỉ gặp ở người trên sáu mươi tuổi và thường xuyên tiếp xúc với ánh sáng.

4.2.2. Các yếu tố lão hóa da ngoại sinh khác

Hút thuốc lá làm tác hại của lão hóa da do ánh sáng trầm trọng hơn, đặc biệt ở phụ nữ. Mô học của da người hút thuốc lá cho thấy sợi elastin trở nên dày hơn và đứt đoạn, tương tự lão hóa da do ánh sáng. Tuy nhiên, thoái hóa elastin do ánh sáng chỉ khu trú ở nhú bì, tổn thương thoái hóa elastin ở người hút thuốc lá xuất hiện cả ở lớp bì lưới.

Hút thuốc lá cũng gây mất nước lớp sừng và làm tăng hydroxy hóa estradiol, làm giảm estrogen ở da dẫn đến khô da và teo da. Vết thương chậm lành, tăng nguy cơ ung thư da và tăng biến đổi giống tương tự như da bị lão hóa do ánh sáng là những khác biệt giữa da người hút thuốc lá và người không hút. Do tăng stress oxy hoá, sự tổng hợp collagen ở da người hút thuốc lá bị tổn hại cũng như tăng phóng thích MMPs khiến da mất collagen. Ngoài ra, các hợp chất hữu cơ có vòng thơm trong khói thuốc sẽ bám vào các thụ thể của bào tương. Khi bị kích hoạt, các thụ thể sẽ di chuyển vào nhân để kích thích phiên mã các gen chuyên hóa chất sinh học lạ ngoài cơ thể (xenobiotic-metabolizing gene) tổng hợp protein liên quan đến điều hòa tăng trưởng, cytokines, phiên mã nhân và điều hòa ly gián protein chất nền ngoại bào (Hình 14-5).

Da liễu cơ bản



Hình 14-5. Các con đường sinh hóa của lão hóa nội sinh và ngoại sinh gây ra các triệu chứng của lão hóa da ánh sáng

Lão hóa da ngoại sinh và nội sinh qua các con đường sinh hóa gây ra giảm mật độ collagen trong lớp bì và thoái hóa elastin đưa đến lão hóa da do ánh sáng. (Nguồn: "Dermatologic therapy, 2007, 20 (5): 350 – 359")

4.3. Một số bệnh lý khi da lão hóa

Ở người lớn tuổi, đi kèm với tình trạng lão hóa da thì các biểu hiện bất thường ở da rất hay gặp và bị than phiền nhiều. Các biểu hiện da này xuất hiện có thể do sự suy giảm chức năng của da, nhưng cũng có thể phản ánh các bệnh hệ thống như đái tháo đường, suy mạch máu hoặc các bệnh thần kinh khác.

4.3.1. Dày sừng tiết bã

Dày sừng tiết bã là tổn thương dát sần lành tính đa dạng về màu sắc và kích thước (dát, sần màu nâu hoặc nâu đen, xám bề mặt hơi sần sùi, không trơn láng). Do có số lượng tăng dần theo tuổi và độc lập với phơi nhiễm ánh sáng, chúng được xem như là chỉ dấu sinh học của lão hóa da nội sinh. Dày sừng tiết bã là kết quả của tăng sinh theo dòng của các tế bào tạo sừng và tế bào hắc tố, có lẽ là do mất ổn định tại chỗ của lớp thượng bì. Các biến đổi này không có nguy cơ ác tính.

Mặc dù yếu tố bệnh sinh của dày sừng tiết bã vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ, các tế bào tạo sừng bị tổn thương có nồng độ endothelin-1 cao còn tế bào hắc tố bị tổn thương thì tăng tổng hợp tyrosinase, có thể dẫn đến sự hình thành các dày sừng tiết bã (Hình 14-6).

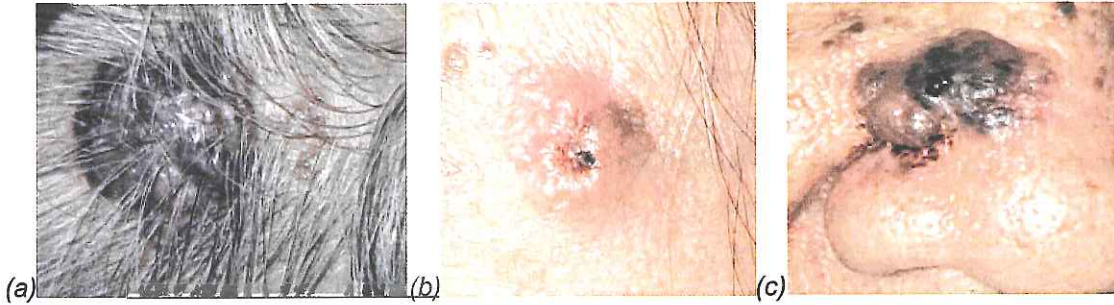


Hình 14-6. Dày sừng tiết bã

Nhiều sẩn dày sừng tiết bã màu nâu, đen bề mặt hơi sần sùi ở vùng má và thái dương.

4.3.2. Ung thư da

Ung thư da gồm cả u hắc tố bào tăng theo tuổi, do quá trình tiếp xúc tích lũy với các yếu tố sinh ung và do giảm khả năng sửa chữa DNA và kiểm soát miễn dịch, sự mất cân bằng nội môi tăng sinh theo tuổi. Nguyên nhân chính gây ung thư da là tiếp xúc tia tử ngoại. Những người da trắng có thói quen phơi nắng gây ra ung thư tế bào gai cũng như dày sừng ánh sáng-một biểu hiện tiền ung của ung thư tế bào gai. Ngược lại, nguy cơ ung thư tế bào đáy (Hình 14-7) và u hắc tố bào không chỉ liên quan đến tổng thời gian phơi nhiễm ánh nắng mà còn phụ thuộc vào cường độ ánh nắng.



Hình 14-7. Ung thư tế bào đáy.

(a) Mảng tăng sắc tố ở rìa ở da đầu; (b) Mảng màu da có bờ cuộn, giãn mạch đóng mài lõm ở trung tâm; (c) Mảng màu da có nhiều sẩn sắc tố trên bề mặt ở cánh mũi phải.

4.3.3. Da khô

Da khô là đặc tính khô và nhám của da hầu như luôn xuất hiện ở người lớn tuổi và được cho là liên quan đến những thay đổi tinh tế của quá trình trưởng thành lớp thượng bì, chẳng hạn thiếu hụt filaggrin và thay đổi hàm lượng lipid thượng bì da. Mô học cho thấy chỉ có những thay đổi nhỏ của lớp thượng bì và lớp sừng theo tuổi. Hiện không thể chứng minh được rằng sự sụt giảm lipid ở lớp sừng cũng như thay đổi thành phần acid amin là yếu tố bệnh sinh của tình trạng này. Lượng nước của lớp thượng bì vẫn bình thường, chỉ có các lớp sừng ngoài cùng bị mất nước. Bề mặt da không còn trơn láng là hệ quả của việc chuyển tiếp chậm các tế bào tạo sừng đến lớp sừng, làm tăng tích tụ các tổn thương tại chỗ. Không có giải thích thỏa đáng nào đối với sự xuất hiện sẩn ngứa vốn thường gặp với da khô. Có thể do sự xâm nhập các chất kích ứng qua lớp sừng trở nên thường xuyên hơn cũng như thay đổi ngưỡng kích ứng của thần kinh cảm giác dẫn đến bệnh lý thần kinh ngoại biên nhẹ.

Chàm khô, một tình trạng thường gặp ở người già khi mùa đông đến, có bản chất là viêm da chùng lên da khô (Hình 14-8). Bệnh thường được gây ra bởi độ ẩm thấp trong một môi trường được sưởi ấm. Nó có biểu hiện là da khô, nứt nẻ với vảy mịn và thường hiện diện ở vùng trước xương chày. Tình trạng này thường gây ngứa dữ dội và đáp ứng tốt với corticoid tác dụng vừa dạng thuốc bôi ngoài da hoặc với dưỡng ẩm.



Hình 14-8. Chàm khô

Bề mặt da cẳng chân khô, tróc vảy trắng ít, kèm vết tích mụn nước, ngứa nhiều. (Hình được cung cấp bởi BS. V. T. Trung)

4.3.4. Ngứa

Ngứa có thể là than phiền về da gặp nhiều nhất ở người lớn tuổi. Nguyên nhân chính của ngứa mạn tính là da khô, thường nặng hơn do độ ẩm thấp, tắm thường xuyên hoặc bôi các chất gây kích ứng da. Ngoài ra, còn do các nguyên nhân khác như các rối loạn về chuyển hóa và nội tiết như tiểu đường, suy thận, bệnh tuyến giáp, bệnh gan. Ngứa cũng có thể là biểu hiện của các bệnh ác tính như lymphoma, ung thư máu hoặc các bệnh về máu khác, bệnh thần kinh ngoại biên ở người tiểu đường, dị ứng thuốc hoặc ghê kèm thêm biểu hiện da có sẵn.

5. KẾT LUẬN

Da cũng bị lão hóa theo tiến trình lão hóa chung của cơ thể. Ngoài yếu tố nội sinh thì các yếu tố ngoại sinh từ môi trường ngoài mà chủ yếu là tia UV gây ra tình trạng lão hóa da. Trong quá trình lão hoá, cấu trúc da thay đổi dần đưa đến sự thay đổi về hình thái sinh lý từ đó dẫn đến thay đổi về mặt chức năng của da đối với toàn bộ cơ thể. Với tỉ lệ dân số người cao tuổi ngày càng tăng trên thế giới hiện nay và trong tương lai thì việc hiểu biết sâu và chính xác về những thay đổi mô học và chức năng của da xuất hiện trong quá trình lão hóa là rất quan trọng, góp phần vào việc kiểm soát tốt các biểu hiện lão hóa da cũng như các bệnh liên quan đến da lão hóa, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho người cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Farage Miranda A., Miller Kenneth W., Maibach Howard I. (2017), *Textbook of Aging Skin*, Springer, 2nd Edition.
2. Goldsmith Lowell A., Katz Stephen Gilchrest I., Barbara A., et al (2012), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Mc Graw Hill, 8th Edition, pp.1213 – 1226.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Nguyên nhân nào gây lão hóa da do ánh nắng?

- a. Tia UV thoái giáng collagen hoàn toàn
- b. Giảm tiết men elastase gây hình thành các elastin thoái hóa to vô định hình
- c. UVA tổng hợp, phóng thích cytokines và MMP, kích thích đột biến DNA
- d. UVB có tác động gây oxy hóa cao hơn UVA

Câu 2. Khi da lão hóa gây ra sự thay đổi nào về chức năng lớp thượng bì?

- a. Rối loạn tổng hợp cholesterol làm tăng lượng lipid ở tầng sừng da
- b. Giảm lượng filaggrin thượng bì gây ra tình trạng da khô, bong tróc
- c. Giảm số lượng tế bào Langerhans gây ra tình trạng da xỉn màu, không trơn láng
- d. Giảm sản xuất vitamin A

Câu 3. Những thay đổi về cấu trúc và chức năng nào của lớp bì khi da lão hoá?

- a. Thay đổi sinh hóa của collagen, elastin và chất nền bì làm tăng độ dày da
- b. Giảm tổng hợp, giảm tiết các cytokine, các chất trung gian gây viêm gây giảm đáp ứng viêm ở da
- c. Sự lão hóa của tóc không phụ thuộc androgen nên nam nữ lớn tuổi rụng tóc như nhau
- d. Sự giảm collagenase và sự giảm tổng hợp collagen I, III đưa đến giảm sự lành sẹo ở người lớn tuổi

Câu 4. Sự thay đổi nào ở mô dưới da, cơ, xương, thần kinh khi da lão hoá?

- a. Tăng tỉ lệ nang tóc ở giai đoạn anagen
- b. Tăng kiểm soát thần kinh cơ khiến hình thành nếp nhăn
- c. Tuyến mồ hôi nước chỉ giảm kích thước và chức năng theo tuổi, không giảm số lượng
- d. Giảm nhận thức cảm giác chạm nhẹ, rung, phân biệt 2 điểm

Câu 5. Các yếu tố gì góp phần trong lão hóa da nội sinh?

- a. Gốc oxy hóa
- b. Ánh nắng
- c. Hút thuốc lá
- d. Chế độ ăn

SANG THƯƠNG CƠ BẢN

BS. CKI. Hoàng Văn Minh

Mục tiêu học tập

- Mô tả được các loại sang thương nguyên phát.
- Mô tả được các loại sang thương thứ phát.
- Giải thích được mối liên quan giữa các sang thương lâm sàng và thay đổi sinh lý mô học.
- Trình bày được các kiểu sắp xếp, phân bố sang thương.
- Trình bày được phân bố định khu trên cơ thể của các bệnh da phổ biến.
- Trình bày được tầm quan trọng của sang thương cơ bản, cách sắp xếp và phân bố sang thương trong chẩn đoán bệnh da.

1. MỞ ĐẦU

Để chẩn đoán và điều trị tốt bệnh da chủ yếu dựa vào khám lâm sàng mà việc làm đầu tiên là phải tìm sang thương cơ bản.

Sang thương cơ bản có hai loại: Sang thương nguyên phát và sang thương thứ phát. Sang thương nguyên phát là những thay đổi sớm của da chưa trải qua diễn tiến tự nhiên hay chịu sự tác động của bên ngoài. Sang thương thứ phát là những thay đổi của da đã trải qua diễn tiến tự nhiên (ví dụ: nốt) hay chịu sự tác động của bệnh nhân (ví dụ: vết cào gãi).

Sang thương cơ bản nằm trong triệu chứng học bệnh da rất cần thiết cho chẩn đoán. Đó cũng là kết quả của sự phối hợp nhiều sang thương ở những mức độ khác nhau. Sự phối hợp này rất đa dạng chẳng những ở bản thân sang thương mà còn ở cách bố trí sắp xếp của chúng. Muốn chẩn đoán bệnh da, người thầy thuốc phải phân tích các triệu chứng trên hai phương diện đó.

Sang thương da nguyên phát: Dát, sẩn, tăng sừng và sùi, mụn nước và bóng nước, mụn mủ, cục, hoại thư.

Sang thương da thứ phát: Mài, nốt, rạn nứt, loét, sẹo, xạm da hình mạng lưới, lichen hóa, xơ hóa.

Bảng 15-1. Sang thương da phân loại theo mặt phẳng da

Sang thương phẳng (thường ngang mặt da)	Sang thương lồi (thường nằm trên mặt da)	Sang thương lõm (Thường nằm dưới mặt da)
Dát ⁽¹⁾	Sần Mảng ⁽¹⁾ Nốt ⁽²⁾ Sần phù Mụn nước Bóng nước Mụn mủ Củ Áp xe Nang ⁽²⁾ Mài Vảy	Teo ⁽⁴⁾ Xơ hóa ⁽²⁾ Trợt Sẹo ⁽³⁾ Loét Hoại thư ⁽⁴⁾

Ghi chú: (1) Có thể ngang mặt da
 (2) Có thể trong hay dưới da
 (3) Có thể trên mặt da
 (4) Có thể dưới mặt da

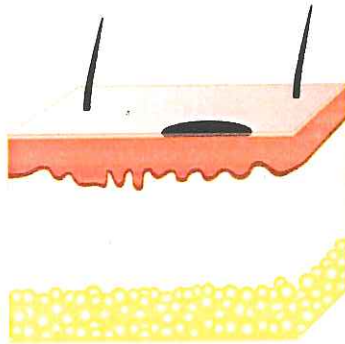


Sơ đồ 15-1. Sơ đồ phân loại sang thương cơ bản

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

2. SANG THƯƠNG NGUYÊN PHÁT

2.1. Dát



Hình 15-1. Dát

(Bản quyền của Designua, ID: 386529589)

Định nghĩa: Là sự thay đổi màu sắc của da, không nhô lên cũng không lõm xuống so với bề mặt da và kích thước nhỏ hơn 2cm.



Xeroderma pigmentosum presents with pronounced photodistributed freckling and poikiloderma. Scleral injection and acrotic cheilitis also can occur as seen in this patient (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S. *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition. Springer, 2017)

(a)



Congenital dermal melanocytosis appears as a faint blue patch over the lumbosacral area (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S. *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition. Springer, 2017)

(b)

Hình 15-2. Sang thương dát

(a) Dát tăng, giảm sắc tố trên bệnh nhân Khô da sắc tố (*Xeroderma pigmentosum*) – (b) Khoảng màu xanh nhạt vùng mông trên bệnh nhân bột Mông Cổ. (Nguồn: "*Pediatric Dermatopathology*. Springer, 2017")



Nevus of Ota is a bluish-gray hyperpigmented patch on the side of the face in the distribution of trigeminal nerve's innervation (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S. *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition, Springer, 2017)

(a)



Cutaneous macular amyloidosis presents as lichenified brown macules with subtle rippling of the skin on the scrobum of a boy (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S. *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition, Springer, 2017)

(b)

Hình 15-3. Sang thương dát

(a) Dát màu xanh đen vùng một bên mặt phân bố theo dây thần kinh số V – (b) Dát amyloidosis biểu hiện như dát nâu lichen hóa với các đường gợn sóng trên da bìu của một bé trai. (Nguồn: "Pediatric Dermatopathology. Springer, 2017")

Cơ chế

Viêm sung huyết lớp bì nông: Thường có màu hồng hay màu đỏ. Ví dụ: ban đào của giang mai II, sởi, ban đỏ, phát ban do thuốc.

Giãn mạch ở lớp bì: Thường gặp ở u mạch hoặc giãn mạch, thường biến mất dưới sức đè.

Xuất huyết: Do huyết khối thành mạch ở lớp bì. Ví dụ: ban xuất huyết.

Do tăng sắc tố: Thường là melanin, nếu ở trong thượng bì thường có màu nâu đậm hơn dưới ánh đèn Wood. Ví dụ: dát màu cà phê sữa, tàn nhang. Nếu ở lớp bì thường có màu đá tảng và không đậm dưới ánh đèn Wood, ví dụ: hồng ban sắc tố cố định.

Do giảm lượng melanin trong thượng bì: mất hoàn toàn (không sắc tố), ví dụ: bạch biến. Hoặc giảm một phần sắc tố, ví dụ: dát của xơ cứng não củ.

Do ứ đọng chất bất thường ở da có thể lan tỏa như: sắt, caroten, bilirubin... hoặc khu trú như xăm mình.

Nguyên nhân thường gặp

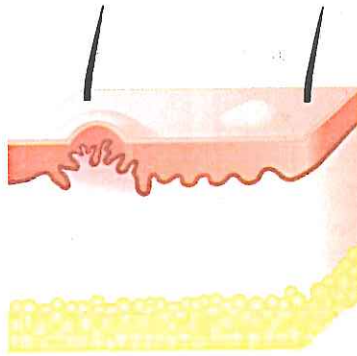
Dát màu nâu: bớt Becker, dát cà phê sữa, nám má, đốm nâu.

Dát màu xanh: xăm mình, dát Mông Cổ.

Dát màu đỏ: phát ban do thuốc, giang mai II, phát ban do virus.

Dát màu trắng (giảm sắc tố): bạch biến, lang ben, phong, dát trong xơ cứng não củ.

2.2. Sẩn



Hình 15-4. Sẩn

(Bản quyền của Designua, ID: 359365448)

Định nghĩa: Là sang thương nhô trên mặt da, đặc, giới hạn rõ, đồng nhất không chứa dịch, kích thước nhỏ hơn 1cm.



Erythematous papules and skin-colored comedones on the central face of a child with acne neonatorum (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L, Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

Hình 15-5. Sang thương sẩn

Sẩn hồng ban và còi mụn màu da vùng giữa mặt trên một trẻ bị. Mụn trứng cá sơ sinh (acne neonatorum). (Nguồn: "Pediatric Dermatopathology. Springer, 2017")

Cơ chế

Do gia tăng bạch cầu đa nhân

Thượng bì:

- Do tăng khối lượng trong thượng bì, thường sẽ không ở lỗ chân lông. Ví dụ: mụn cóc phẳng.
- Do tăng sinh quanh lỗ chân lông (tăng sừng chân lông). Ví dụ: dày sừng nang lông, vảy phấn đỏ nang lông.

Bì: Gia tăng khối lượng tế bào bì.

- Tích dịch do phù nề. Ví dụ: mề đay.
- Có máu và phù do xuất huyết. Ví dụ: viêm mạch.
- Lắng đọng chất bất thường. Ví dụ: amylose, mucinose.
- Tăng sinh tế bào: Lành tính như giang mai II hoặc ác tính như ung thư biểu mô tế bào đáy, u lympho.

Bì và hạ bì:

- Tăng sinh bì-thượng bì và thâm nhiễm bì. Ví dụ: lichen phẳng.

Nguyên nhân thường gặp

Sẩn màu da: U mềm lây, u tuyến bã, u hạt vòng, lichen amyloidosis, u sợi thần kinh, sẩn hạt ngọc, mấu da thừa.

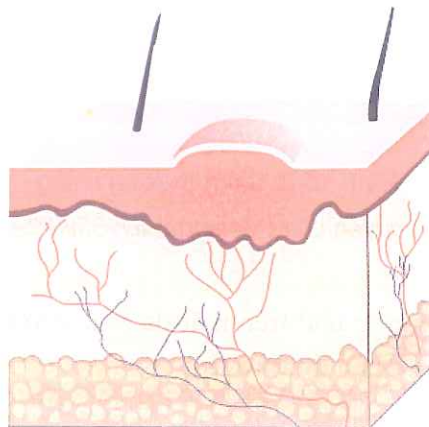
Nâu: Dày sừng ánh sáng, u sắc tố, bệnh Darier.

Sẩn đỏ: Vảy nến, rôm sảy, sẩn ngứa.

Vàng: U vàng.

Tím: Lichen phẳng.

2.3. Sẩn phù



Hình 15-6. Sẩn phù

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

Da liễu cơ bản

Định nghĩa: Khoảng hơi nhô lên mặt da, bề mặt bằng phẳng, màu đỏ nhạt hoặc trắng, đặc trưng là tự biến mất trong vòng 24 – 48 giờ.

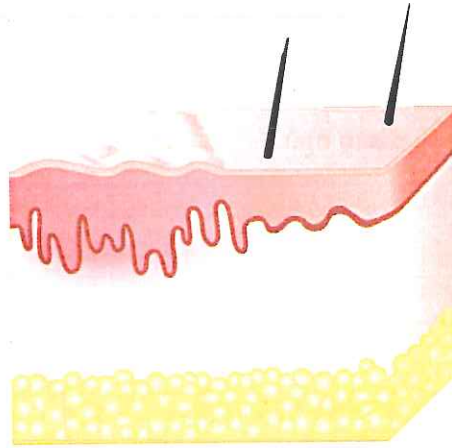


Hình 15-7. Mề đay

Cơ chế

- Do phù trong phần nhú bì.
- Nếu phù nhiều và rõ sẽ chèn ép các mao mạch giãn nở và sản phù chuyển sang màu trắng.

2.4. Mảng



Hình 15-8. Sang thương mảng
(Bản quyền của Designua, ID: 359365448)

Định nghĩa: Là sang thương nhô trên mặt da hình cao nguyên chiếm một phần lớn diện tích bề mặt trên 1cm, giới hạn thường rõ.

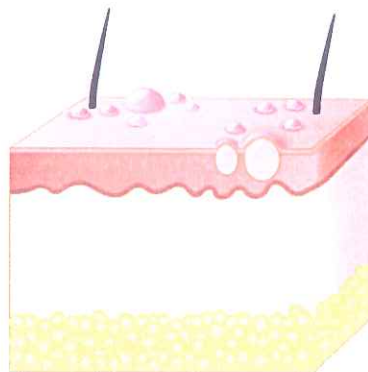


Hình 15-9. Mảng sùi mào gà

Cơ chế

- Do sự hợp nhất của nhiều sẩn. Ví dụ: vảy nến.
- Hiện tượng lichen hóa: Có giới hạn thường không rõ, da dày lên và có biểu hiện nổi bật so với vùng da khác, thường gặp trong chàm, chàm thể tạng, vảy nến, *lichen simplex chronicus*, *mycosis fungoides*.
- Do sự hơi gồ lên của da, nằm giữa dát và khoảng. Ví dụ: á vảy nến, Kaposi sarcoma.

2.5. Mụn nước



Hình 15-10. Mụn nước

(Bản quyền của Designua, ID: 386526817)

Định nghĩa: Là sang thương lòng chứa dịch trong, nhô cao trên mặt da và đường kính nhỏ hơn 1cm.



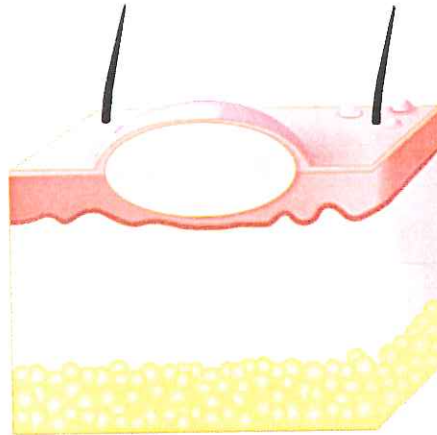
Hình 15-11. Mụn nước rải rác trên nền hồng ban trên bệnh nhân chàm

Cơ chế

- Tổn thương lớp thượng bì do virus thường xảy ra trên da lành như thủy đậu hay trên nền hồng ban như zona, herpes.
- Hiện tượng xốp bào. Ví dụ: chàm.
- Phân tách bì – thượng bì. Ví dụ: viêm da dạng herpes.

Nguyên nhân thường gặp: Chốc, chàm, virus: zona, herpes, thủy đậu, ghẻ, nấm da, hồng ban đa dạng, viêm da dạng herpes, tổ đũa.

2.6. Bóng nước



Hình 15-12. Bóng nước

(Bản quyền của Designua, ID: 386526817)

Định nghĩa: Là sang thương lỏng chứa dịch trong, nhô cao trên mặt da và đường kính nhỏ hơn 1cm.



Hình 15-13. Bọng nước trong bệnh lý thượng bì bọng nước bẩm sinh

Cơ chế

Trong thượng bì: Thường do hiện tượng tiêu gai.

- Nếu ở lớp nông: Pemphigus hồng ban.
- Nếu ở lớp sâu: Pemphigus thông thường.

Dưới thượng bì: Phân tách vùng nối bì-thượng bì. Ví dụ: bọng nước dạng pemphigus.

Nguyên nhân thường gặp

Di truyền: Tiêu thượng bì bọng nước gồm vùng nối (lặn), loạn dưỡng (trội và lặn), đơn giản (trội)

Vật lý: Nóng và lạnh, tia xạ (ví dụ: tia cực tím), tiếp xúc hóa chất, cọ xát.

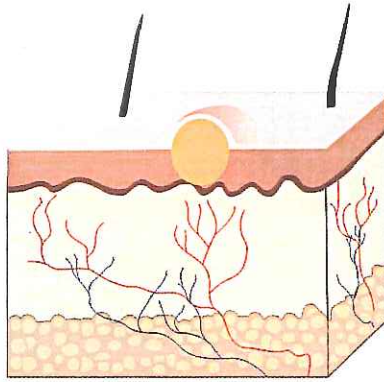
Viêm: Tụ cầu (chốc dạng bọng nước), liên cầu, herpes, zona, bệnh tay chân miệng, pemphigus, vết cắn côn trùng, hồng ban đa dạng.

Xâm lấn: Ung thư, amyloidosis.

Miễn dịch: Pemphigus, bọng nước dạng pemphigus, viêm da dạng herpes, bệnh IgA đường, lupus đỏ hệ thống, lichen phẳng, porphyria da muện.

Do thuốc: Hồng ban sắc tố cố định, hồng ban đa dạng, phát ban nhạy cảm ánh sáng, bọng nước dạng pemphigus, hội chứng Lyell.

2.7. Mụn mủ



Hình 15-14. Mụn mủ

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

Định nghĩa: Là sang thương giống mụn nước nhưng chứa mủ.



Hình 15-15. Mụn mủ vô trùng trong vảy nến mủ

Cơ chế

Do gia tăng bạch cầu đa nhân:

Nếu ở lỗ tuyến bã thường do nhiễm trùng. Ví dụ: mụn, viêm nang lông.

Nếu ở thượng bì thường không do nhiễm trùng:

- Dưới lớp sừng: Vảy nến mù, bệnh mụn mù dưới lớp sừng.
- Trong và dưới thượng bì: Viêm mạch mụn mù, bệnh Behçet.

Nguyên nhân thường gặp: Mụn trứng cá, mụn mù dưới lớp sừng, viêm nang lông, thủy đậu, viêm da mù, vảy nến mù, hội chứng Reiter, bệnh Behçet.

2.8. Cục

Định nghĩa: Là sang thương đặc, hình cầu hay trứng, nằm sâu trong bì hoặc hạ bì, thường sờ dễ phát hiện hơn nhìn.



Hình 15-16. Cục trong bệnh ghê

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

Gôm là những cục có tính chất viêm bán cấp hay mạn, ban đầu cứng sau hóa mềm, da trở nên đỏ tím. Cuối cùng gôm mở ra ngoài tạo thành vết loét sâu, lành để lại sẹo xấu.

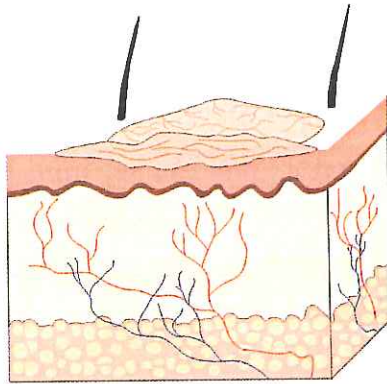
Cơ chế

- Do tăng sinh tế bào: Lành tính như u sợi, mạch hoặc ác tính như u sắc tố ác tính, u lympho.
- Do viêm bán cấp hay mạn tạo gôm. Ví dụ: giang mai, lao, nấm sâu.

Nguyên nhân thường gặp: sần ngứa cục, bốt hỗn hợp, u mềm lây, lao cóc, lupus sâu, hạch, hồng ban nút, nốt sau ghê, u sùi dạng nấm, Gout, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư tế bào gai xâm lấn, u gai sừng, u sắc tố ác tính, u mỡ, nấm Sporotrichose.

3. SANG THƯƠNG THỨ PHÁT

3.1. Vảy



Hình 15-17. Vảy

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

Định nghĩa

Là những phiến thượng bì mỏng tróc trên bề mặt da.

Vảy có khi tiên phát (da vảy cá), có khi thứ phát (chàm).

Có nhiều loại vảy: Có loại như phấn, có loại như phiến mica, có loại thật dày như vỏ sò.



Hình 15-18. Vảy trong bệnh da vảy cá

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

Cơ chế: Do rối loạn sự keratin hóa của thượng bì.

Nguyên nhân thường gặp

Vảy mịn: Vảy phấn hồng, lang ben, chàm

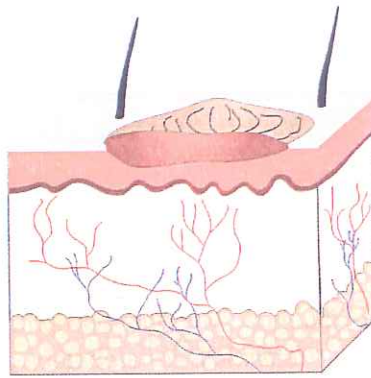
Vảy mica: Vảy nến, pemphigus lá

Vảy cá: Da vảy cá

Viền vảy tróc: Nhiễm liên cầu trùng

Vảy tróc thành mảng: Hội chứng Lyell

3.2. Vảy tiết – Mài



Hình 15-19. Mài

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

Định nghĩa

Là khối huyết thanh đông lại, bên trong có bạch cầu đa nhân, hồng cầu, vi khuẩn hay sợi nấm.

Tùy theo nguyên nhân, vảy tiết có màu sắc khác nhau: Vàng (huyết thanh), vàng xanh (mủ), đen (máu)...



Hình 15-20. Mài huyết thanh

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")



Impetigo presents as widespread flaccid bullae and superficial erosions with collarettes of scale and foci of honey-colored crust (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

(a)



Hydroa vacciniforme presents as photodistributed, crusted, erythematous papules and vesicles (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

(b)

Hình 15-21. Sang thương vảy tiết-mài

(a) Chốc biểu hiện gồm các bóng nước chứa dịch trong và vết trợt có viền vảy tróc, mài màu mật ong; (b) Bệnh mụn nước dạng đậu mùa vùng phơi bày ánh sáng, gồm các sẩn hồng ban, mụn nước, bóng nước, mài. (Nguồn: "Pediatric Dermatopathology. Springer, 2017")



Seborrheic dermatitis presents as rough, erythematous thin plaques with overlying adherent, greasy scales involving the scalp and face of an infant (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

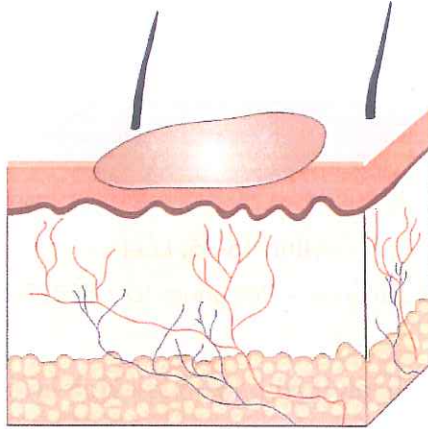
Hình 15-22. Viêm da tiết bã

Biểu hiện gồm các mảng hồng ban có mài mỡ, dính phân bố trên da đầu và mặt của một trẻ sơ sinh. (Nguồn: "Pediatric Dermatopathology. Springer, 2017")

Cơ chế: Do rối loạn sự keratin hóa của thượng bì.

Nguyên nhân thường gặp: Chốc, pemphigus bã, bệnh bóng nước, bệnh da do virus: zona, herpes, thủy đậu.

3.3. Trợt



Hình 15-23. Trợt

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

Định nghĩa: Còn gọi là lở. Thượng bì bị tróc mất và lành không để lại sẹo.



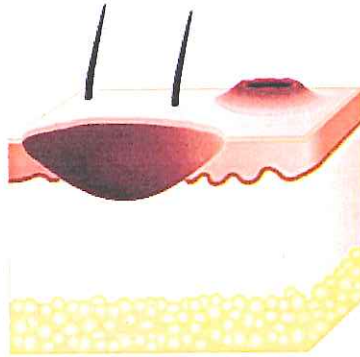
Hình 15-24. Vết trợt trên sang thương Herpes simplex

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

Cơ chế: Do sau một chấn thương.

Nguyên nhân thường gặp: Herpes, viêm kẽ, sảng giang mai, hội chứng Lyell, chàm.

3.4. Loét



Hình 15-25. Loét

(Bản quyền của Designua, ID: 386527027)

Định nghĩa: da bị mất đến tận lớp bì do đó khi lành lại sẹo



Hình 15-26. Loét trên bệnh nhân rối loạn dạng cơ thể

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

Cơ chế: Sự tiếp tục tổn thương da bệnh do tổn thương mạch máu hoặc thâm nhiễm tế bào viêm.

Nguyên nhân thường gặp

Loét do tuần hoàn

- *Chi dưới:* Loét chân do tĩnh mạch, loét chân do động mạch.
- *Vùng tỳ đờ:* Màng mục.
- *Lòng bàn chân:* Lỗ đảo.

Loét sau nhiễm trùng

- *Vi trùng*: Chốc loét do liên cầu.
- *Nấm*: Nấm sâu.
- *Ký sinh trùng*: Giun chỉ.

Loét do biến dưỡng

- *Chi dưới, cơ địa tiểu đường*: Hoại tử mỡ đài tháo đường.
- *Lông bàn chân*: Viêm da mũ hoại thư.

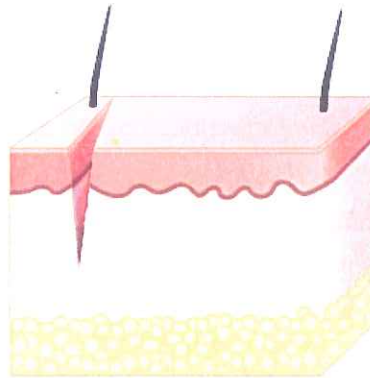
Loét ác tính

- *Một sang thương*: Ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào gai, sarcome da.
- *Nhiều sang thương*: U lympho, ung thư di căn.

Loét viêm mạch

- *Đau*: Aph, ghê cóc.
- *Không đau*: Herpes, giang mai, hạ cam mềm.

3.5. Nứt



Hình 15-27. Nứt

(Bản quyền của Designua, ID: 386527027)

Định nghĩa: Do chấn thương gây ra cho các tầng trên da:

- Nếu **lớp sừng** bị tổn thương, ta có một vết trắng hồng chung quanh.
- Nếu **lớp gai** bị tổn thương, chất tiết đông lại thành vảy tiết.
- Trong trường hợp **nhú bì** bị tổn thương thì chất tiết có lẫn máu nên khi đông lại thành vảy tiết đen và dính.



Hình 15-28. Các đường nứt trên sang thương chàm môi



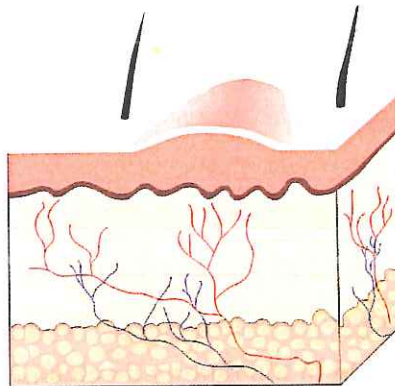
Striae distensae presents as symmetric erythematous, atrophic, linear plaques (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L. Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

Hình 15-29. Rạn da biểu hiện như các đường nứt teo da màu hồng
(Nguồn: "*Pediatric Dermatopathology*. Springer, 2017")

Cơ chế: Do chấn thương hoặc vết cắt, vết đứt

Nguyên nhân thường gặp: Rạn da, tất cả các bệnh da do cào gãi.

3.6. Sẹo



Hình 15-30. Sẹo

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐHY Dược Tp. HCM)

Định nghĩa

- Tạo bởi mô sẹo tân sinh hay vùng mô đã bị mất hoặc bị viêm trong trường hợp lupus đỏ, lupus lao, giang mai.
- Sẹo có thể phì đại do sự phát triển quá mức của chất tạo keo hoặc có thể teo. Trên bề mặt sẹo, da trơn mỏng và không có các bộ phận phụ như lông và tuyến.



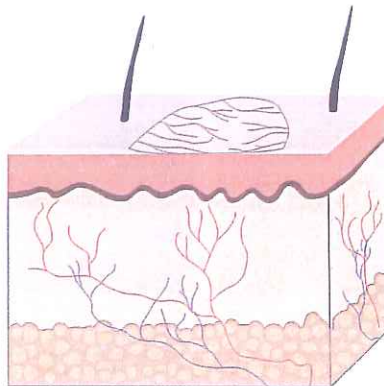
Hình 15-31. Sẹo lồi

Cơ chế

- Sau phẫu thuật hay sau chấn thương.
- Sự phá hủy mô bì.

Nguyên nhân thường gặp: Sẹo lồi, mụn trứng cá, zona, viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, u máu, lupus.

3.7. Teo



Hình 15-32. Sang thương teo da

(Đồ họa: Bộ môn Da liễu, ĐH Y Dược Tp. HCM)

Định nghĩa

Teo thượng bì: Thượng bì mỏng đi vì số lượng thượng bì giảm. Da có nhiều nếp nhăn, dễ xếp nếp, hơi trong nên có khi thấy được tĩnh mạch ở bên dưới. Nhưng trong

Da liễu cơ bản

trường hợp teo do viêm hay thương tích, da trơn không còn những đường rãnh mặc dù dễ bị xếp nếp.

Teo bì: Da bị lõm xuống, teo bì có thể đi kèm với teo thượng bì. Ví dụ: vết rạn da (vergeture) mà thượng bì vẫn bình thường chỉ có bề dày của da giảm.



Hình 15-33. Teo da và xơ cứng trong xơ cứng bì khu trú

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")



Multiple violaceous atrophic plaques with an erythematous rim are on the face, most notably in a malar distribution across the nose and cheeks in a girl with lupus erythematosus (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition Springer, 2017)

(a)



Linear morphea presents as a hyperpigmented sclerotic band extending from the lateral forehead to the crown of the scalp with concomitant alopecia and hemorrhagic ulceration (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L., Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*, 1st edition Springer, 2017)

(b)

Hình 15-34. Sang thương teo da

(a) nhiều mảng teo màu đỏ tím viền đỏ trên vùng mặt, chủ yếu phân bố vùng má vắt ngang qua mũi, chừa rãnh má mũi trên bệnh nhân lupus ban đỏ; (b) Xơ cứng bì dải biểu hiện gồm các dải xơ tăng sắc tố kéo dài từ đỉnh đầu xuống trán, đi kèm rụng tóc và loét xuất huyết.
(Nguồn: "Pediatric Dermatopathology. Springer, 2017")



Sclerotic tightening of the digits and ulcerations at the fingertips are seen in a patient with scleroderma (photo courtesy of Minh Hoang, MD, Ho Chi Minh City, Vietnam. From Phung T.L, Wright T.S: *Pediatric Dermatopathology*. 1st edition. Springer, 2017)

Hình 15-35. Xơ teo các ngón tay và loét đầu ngón tay trên bệnh nhân xơ cứng bì
(Nguồn: “*Pediatric Dermatopathology*. Springer, 2017”)

Cơ chế: Do sự thay đổi của mô liên kết và/hoặc mô đàn hồi.

Nguyên nhân thường gặp: Lupus đỏ mạn, xơ cứng bì khu trú (Morphea), lichen xơ cứng – teo, tai biến da do corticoide, lão hóa da, bệnh Pick – Herxheimer.

4. PHÂN BỐ SANG THƯƠNG

Sang thương cơ bản có thể sắp xếp theo nhiều cách đặc biệt. Nhờ vào cách sắp xếp này mà chúng ta có thể chẩn đoán được một số bệnh da thường gặp.

4.1. Sắp xếp theo đường thẳng

Mạch máu

Chàm liên quan đến tĩnh mạch.

Viêm động mạch thái dương.

Viêm nút quanh động mạch.

Bạch huyết

Viêm đường bạch huyết.

Nấm Sporotrichose.

Đường Langer

Rạn da.

Đường khâu hay đan

Nứt bụng trong thai kỳ.

Mập.

Tai biến da do corticoides.

Nhiễm trùng

Rãnh ghẻ.

Ấu trùng di chuyển.

Da liễu cơ bản

Dermatome

Zona.

Noevus dạng zona.

Dây thần kinh

Phong (dây sợi thần kinh).

Đường cong Blaschko

Noevus thượng bì.

Bệnh sắc tố không liên tục.

Đường Voigt

U xơ thần kinh phân đoạn.



Chấn thương bên ngoài

+ Thực vật

+ Dị ứng nguyên

+ Hóa học

+ Nhiệt

+ Vật lý: nhạy cảm ánh sáng, chàm tiếp xúc, axit, bỏng.

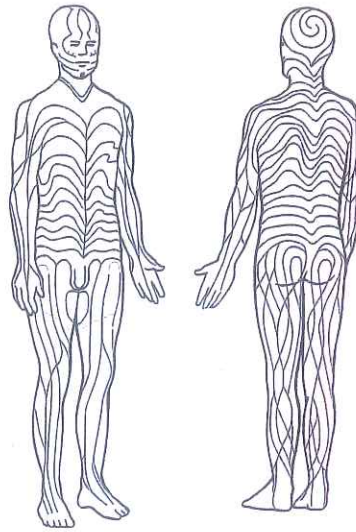


Hình 15-36. Phân bố sảng thương dạng đường

4.2. Sắp xếp theo đường cong Blaschko

Nhiều bệnh da dạng noevus tuân theo hệ thống đường cong Blaschko. Những đường cong này gợi lên sự di chuyển các tế bào phôi thai xuất phát từ mào thần kinh. Sự tăng trưởng theo trục dọc và đường cong của phôi làm lệch hướng của các dải tăng sinh tế bào đã hình thành nên đường cong Blaschko.

Ví dụ: noevus không màu, porokeratose theo đường, dermatome thượng bì.



Hình 15-37. Phân bố của đường cong Blaschko trên cơ thể

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")



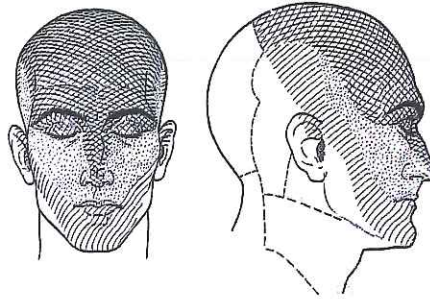
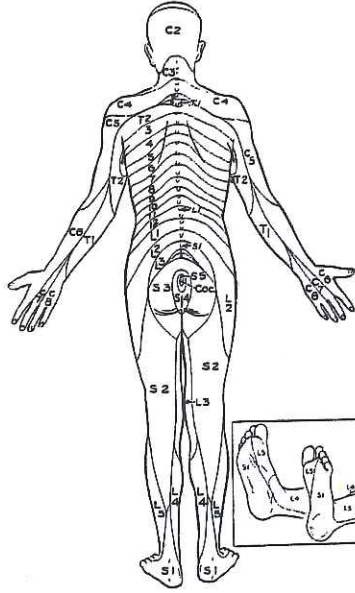
Hình 15-38. Dát giảm sắc tố phân bố theo đường cong Blaschko

4.3. Sắp xếp theo dermatome

Nhiều vùng phân bố rẽ hạc khác nhau được gọi là dermatome. Ngược với đường cong Blaschko, dermatome là dạng đều đặn. Sự phân bố thần kinh có vẻ được hình thành sau đường cong Blaschko.

Da liễu cơ bản

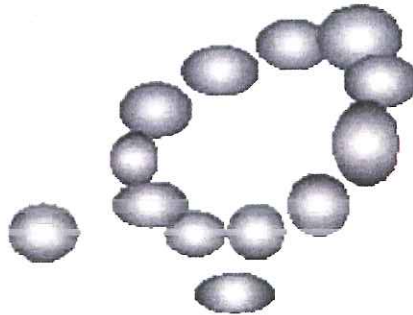
Ví dụ: zona là bệnh da theo dermatome.



Hình 15-39. Phân bố của dermatome trên cơ thể

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

4.4. Sắp xếp dạng vòng



Hình 15-40. Phân bố sang thương dạng vòng

(Nguồn: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh. Nhà xuất bản Y học, 2001")

Nguyên nhân thường gặp:

Có vảy: Nấm da, vẩy nến, vẩy phấn hồng, chốc, lupus đỏ bán cấp, chàm tiết bã, bệnh da sắc tố xuất huyết, mycosis fungoides.

Không có vảy: U hạt vòng, mày đay, hồng ban đa dạng, hồng ban vòng, lichen phẳng, thâm nhiễm lympho của Jessner.



Hình 15-41. Nấm thân

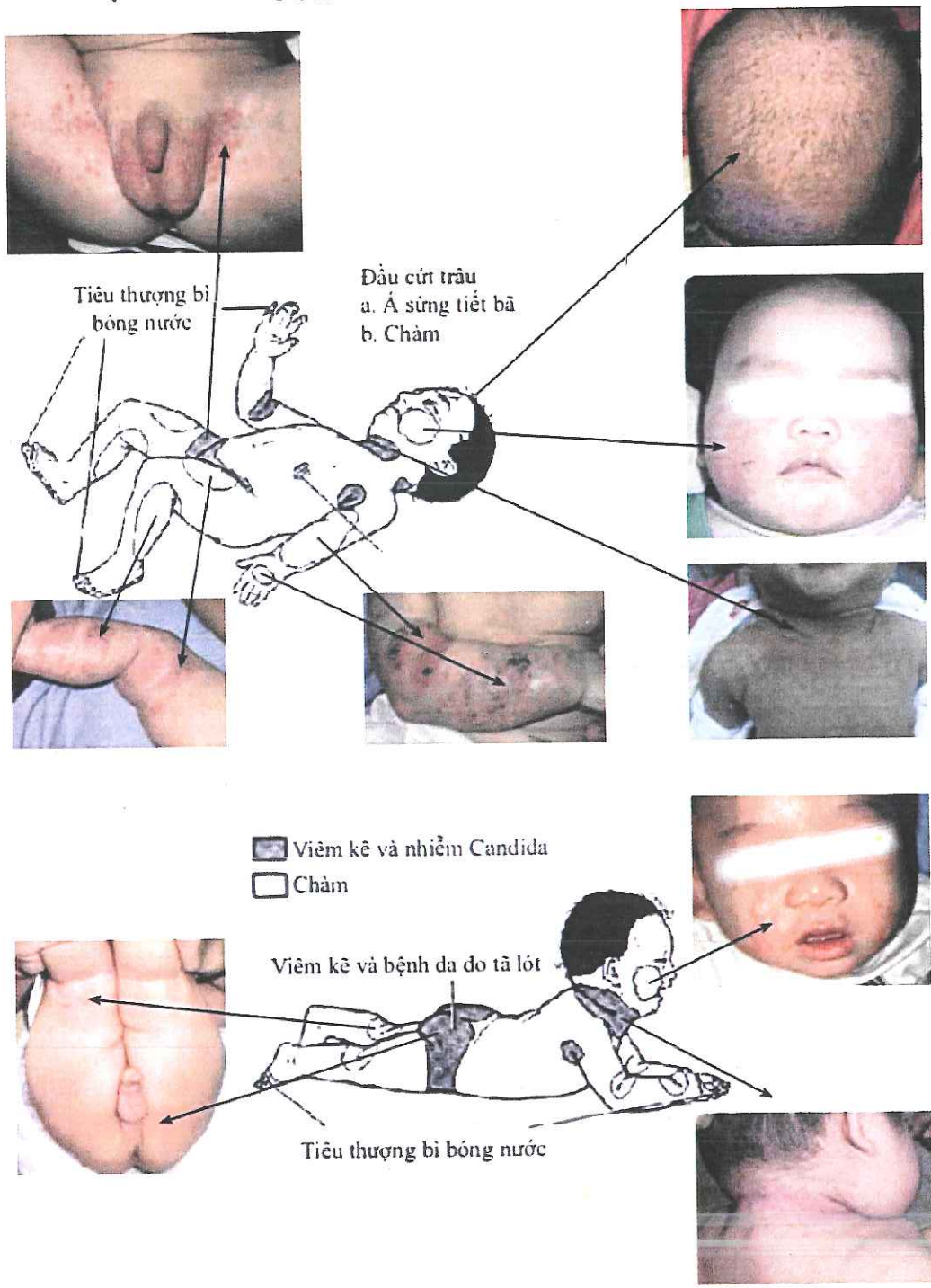
4.5. Sắp xếp hình bia

Bệnh thường gặp: Hồng ban đa dạng.



Hình 15-42. Hồng ban đa dạng

4.6. Sơ đồ bệnh da thường gặp ở trẻ em theo vị trí



Hình 15-43. Bệnh da thường gặp ở trẻ em theo vị trí

5. KẾT LUẬN

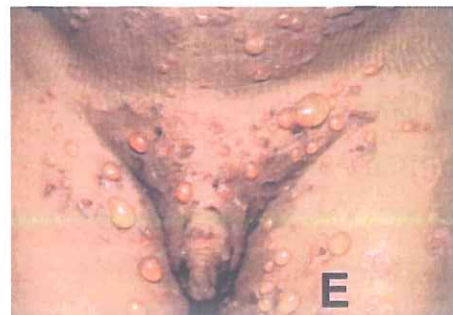
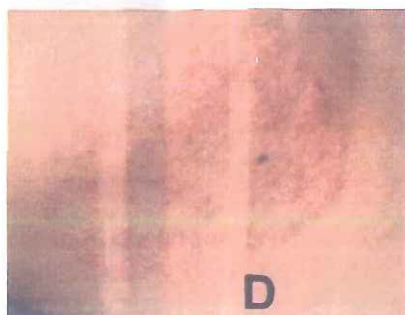
Sang thương cơ bản có thể so sánh như những mẫu tự của ngành da liễu. Chỉ có thông qua sự phân tích tỉ mỉ các sang thương cơ bản, người thầy thuốc mới đi đến chẩn đoán một cách đúng đắn và khoa học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Văn Minh (2001), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh*. s.l, Nhà xuất bản Y học.
2. Thomas Habif (2016). *Clinical Dermatology*, 6e, Elsevier.
3. Phung T. L., Wright T. S., Pourciau C. Y., Smoller B. R. (2017), *Pediatric dermatopathology*, Springer.
4. Nguyễn Văn Út (2002), *Bài giảng bệnh Da liễu*, Nhà xuất bản Y học.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trong các hình dưới đây:



Da liễu cơ bản

Câu 1. Sang thương nào là dát?

- a. A
- b. B
- c. C
- d. D

Câu 2. Sang thương nào là sần?

- a. A
- b. B
- c. D
- d. E

Câu 3. Sang thương nào phân bố dạng đa cung?

- a. B
- b. C
- c. D
- d. E

Câu 4. Sang thương nào là mụn nước?

- a. A
- b. B
- c. C
- d. E

Bệnh nhân nam, 62 tuổi, bị sang thương như hình đã 5 ngày, cảm giác đau rát và ông không nhớ rõ bệnh sử. Sang thương da ngày càng lan rộng. Tuy nhiên, người nhà không cung cấp được thông tin về quá trình khởi phát của bệnh. Dựa vào hình ảnh và bệnh sử, học viên trả lời các câu hỏi sau:

Câu 5. Sang thương nguyên phát trên bệnh nhân này bao gồm loại nào

- a. Mụn nước trên nền hồng ban
- b. Bóng nước trên nền hồng ban
- c. Mài huyết thanh trên nền hồng ban
- d. Mài mủ trên nền hồng ban

Câu 6. Sự phân bố của sang thương này ở đâu?

- a. Nửa trên vùng mặt



- b. Nửa vùng mặt bên trái
- c. Theo dây thần kinh V1
- d. Toàn bộ khuôn mặt

Câu 7. Chẩn đoán bệnh này là gì?

- a. Viêm da tiếp xúc do côn trùng
- b. Chàm bội nhiễm
- c. Herpes zoster
- d. Chốc bóng nước

MỘT SỐ DẤU HIỆU VÀ NGHIỆM PHÁP THƯỜNG GẶP TRONG BỆNH DA

BS. CKI. Trần Thế Viện, BS. CKI. Hoàng Văn Minh

Mục tiêu học tập

- Trình bày và nêu được tầm quan trọng của các dấu hiệu và nghiệm pháp trong chẩn đoán bệnh da.
- Nhận biết được một số dấu hiệu thường gặp trong bệnh da thông thường.
- Thực hiện được một số nghiệm pháp thường gặp trong bệnh da thông thường.

1. MỞ ĐẦU

Chẩn đoán trong da liễu phần lớn dựa vào quan sát trực tiếp, trong đó một số dấu hiệu và nghiệm pháp đóng vai trò là những manh mối quan trọng đối với chẩn đoán các bệnh lý da nguyên phát. Dấu hiệu và nghiệm pháp thường được đặt theo tên của người quan sát đầu tiên. Các dấu hiệu và nghiệm pháp có thể chỉ ra bệnh da liễu hoặc bệnh hệ thống và giúp cho các bác sĩ trong chẩn đoán và tìm ra các dấu hiệu liên quan. Hầu hết các dấu hiệu và nghiệm pháp có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh, tuy nhiên nguyên nhân của một số dấu hiệu và nghiệm pháp không rõ ràng. Như bất kỳ các chuyên khoa khác trong y khoa, có một số dấu hiệu lâm sàng quan trọng và đặc trưng trong lĩnh vực da liễu. Những dấu hiệu này trải qua một chặng đường dài trong việc thiết lập chẩn đoán lâm sàng hoặc đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh ở một bệnh nhân. Một số dấu hiệu và nghiệm pháp quan trọng nhất trong số này được trình bày ở đây sẽ giúp ích cho các sinh viên y khoa.

2. SANG THƯƠNG DẠNG MỤN NƯỚC, MỤN MỦ, BÓNG NƯỚC

2.1. Nghiệm pháp Nikolsky

Cách thực hiện

Đối với bóng nước còn nguyên:

Ấn ngón tay lên vùng da lành kế sát bên rìa của bóng nước, vừa ấn nhẹ vừa kéo trượt ngón tay (Hình 16-1a).

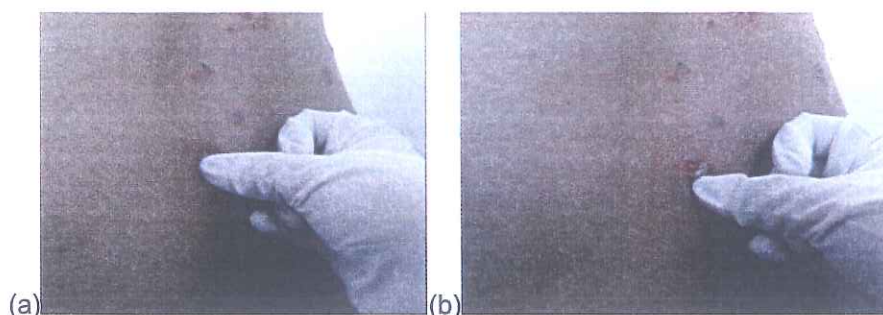
Nghiệm pháp Nikolsky (+) khi thấy chu vi của bóng nước lan rộng về phía vùng da vừa kéo.

Một số dấu hiệu và nghiệm pháp thường gặp trong bệnh da

Đối với bóng nước đã vỡ:

Kéo phần còn lại của lớp màng của bóng nước đã bị vỡ, làm tách lớp sừng của vùng da cách xa vết chọc da tồn tại trước đó, lan rộng đến những vùng da có vẻ bình thường cách xa thương tổn.

Sau khi tách lớp sừng sẽ để lộ ra một bề mặt ẩm ướt ở lớp da bên dưới (Hình 16-1b).



Hình 16-1. Nghiệm pháp Nikolsky

- (a) Nghiệm pháp Nikolsky trên vùng da rìa sang thương, chú ý áp lực kéo tiếp tuyến với sang thương; (b) Vùng da trợt có bề mặt ẩm ướt. (Nguồn: "Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013, 79:120 – 126")

Nguyên nhân

Sự gắn kết lỏng lẻo của tế bào sừng nằm ở phần dưới của lớp thượng bì do hiện tượng tiêu gai, khiến cho thượng bì bị trợt đi hay tạo thành bóng nước mới khi có lực tác động lên.

Các bệnh thường gặp: Pemphigus thông thường, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng da lột do nhiễm tụ cầu, hội chứng Lyell, ly thượng bì bóng nước

2.2. Nghiệm pháp pseudo-Nikolsky

Cách thực hiện

Cách làm tương tự nghiệm pháp Nikolsky.

Chỉ dương tính trong phát ban bóng nước do thuốc và âm tính trong bệnh pemphigus, bệnh lý bóng nước tự miễn dưới thượng bì.

Nguyên nhân

Khi ta kéo bóc của bóng nước sẽ làm phân tách lớp dưới thượng bì ở vùng da quanh bóng nước đó. Những vết trợt này giới hạn về kích thước, không có khuynh hướng tự lan rộng và mau lành (Hình 16-2).



Hình 16-2. Nghiệm pháp pseudo-nikolsky trên bệnh nhân dị ứng thuốc, vết trợt giới hạn kích thước trên nền hồng ban không lan ra vùng da lành

2.3. Dấu hiệu Hutchinson ở mũi

Dấu hiệu

Những mụn nước nằm ở đỉnh mũi trên bệnh nhân Zona vùng mặt (Hình 16-3).

Nguyên nhân

Do nhánh mũi mi của thần kinh mắt (V1) bị tổn thương và cho thấy nguy cơ cao của bệnh về mắt.



Hình 16-3. Dấu hiệu Hutchinson trên bệnh nhân zona

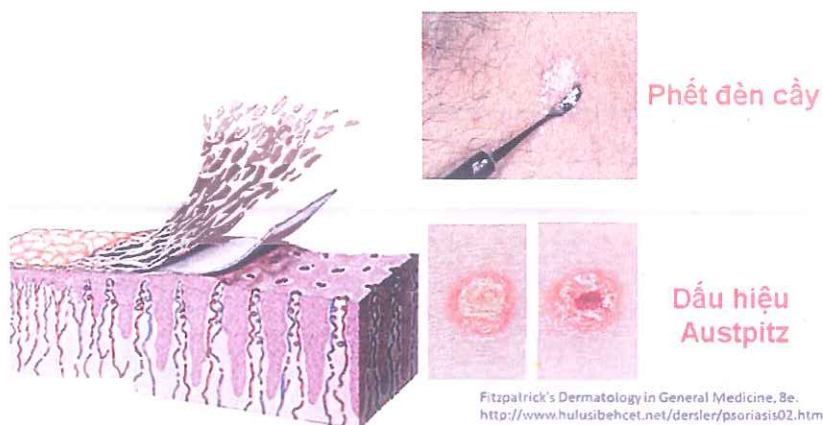
3. SANG THƯƠNG DẠNG SẪN VẢY

3.1. Nghiệm pháp Brocq

Cách thực hiện

Dùng curette, cạo nhẹ nhàng trên mặt thương tổn vảy nến từ 30 đến trên 100 lần. Chúng ta thấy lần lượt 3 dấu hiệu sau đây:

- Phết đèn cây: Khi cạo lớp vảy mỏng trên bề mặt sang thương sẽ lần lượt tróc ra giống như cạo lên thân cây đèn cây (Hình 16-4).
- Dầu vảy hành: Lớp vảy sau cùng sẽ tróc ra thành một lớp mỏng duy nhất giống như vảy hành.
- Giọt sương máu: Khi lớp vảy hành bong ra, trên bề mặt thương tổn có các điểm xuất huyết nhỏ đọng lại thành giọt li ti trên bề mặt da đỏ bóng láng.



Hình 16-4. Phết đèn cây và dấu hiệu Auspitz khi thực hiện nghiệm pháp Brocq
(Nguồn: "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2019")

3.2. Dấu hiệu Auspitz hay giọt sương máu

Dấu hiệu

Chảy máu nhỏ như đầu đinh ghim ở đỉnh các mao mạch bị tổn thương khi lấy đi những lớp vảy da trên mảng vảy nến (Hình 16-4).

Nguyên nhân

Khi cạo lớp vảy á sừng nằm trên sang thương vảy nến là lấy đi những phiến thượng bì mỏng nằm trên bì nhú và một phần ngoài cùng của bì nhú bao gồm đỉnh của những mao mạch quanh co nằm ngay bên dưới.

Da liễu cơ bản

Sự tổn thương tính toàn vẹn của những mao mạch nhỏ li ti này tạo ra chảy máu dạng điểm.

Các bệnh thường gặp: Không phải hoàn toàn đặc hiệu và nhạy cảm cho vảy nến, bệnh Darier, actinic keratosis.

3.3. Dấu hiệu Gottron

Dấu hiệu

Dát hay sẩn hồng ban màu hồng tới màu tím, dẹt hay nhô lên, đối xứng có thể đi kèm với phù trải dài qua các khớp liên đốt ngón tay, khớp bàn ngón, cùi chỏ, đầu gối hay mắt cá chân (Hình 16-5b).

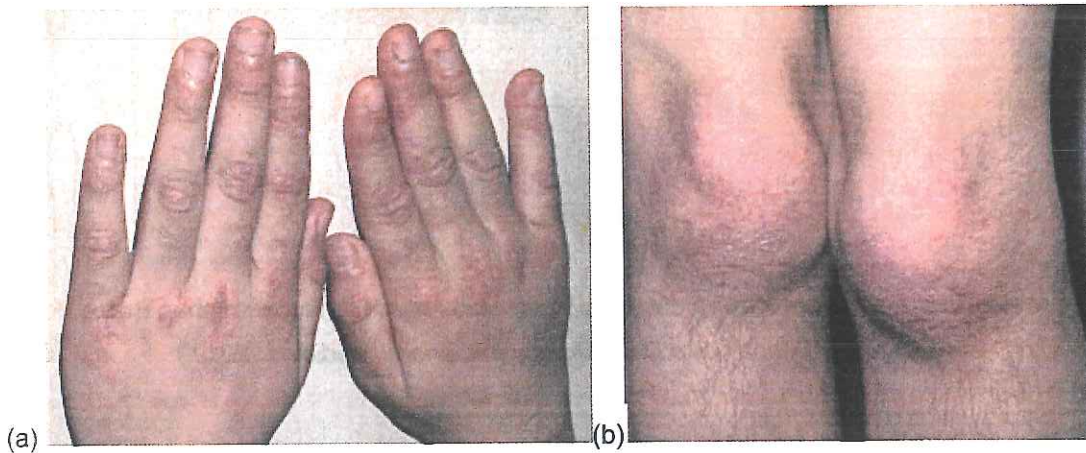
Dấu hiệu Gottron khác với sẩn Gottron

Sẩn Gottron là những sẩn lichen tăng sừng, có màu hơi tím, chỉ ở khớp liên đốt bàn tay (Hình 16-5a).

Nguyên nhân

Đặc trưng cho bệnh viêm bì cơ.

Lupus đỏ hệ thống.



Hình 16-5. Sẩn Gottron và dấu hiệu Gottron

- (a) Sẩn Gottron gồm các sẩn lichen tăng sừng, màu đỏ tím trên mặt duỗi khớp liên đốt bàn tay;
(b) Dấu hiệu Gottron là dát hồng ban kéo dài vắt qua khớp gối.

3.4. Lichen hóa hay hằn cổ trâu

Dấu hiệu

Da có màu nâu, các rãnh ngang dọc nằm sâu vẽ thành ô vuông không đều.

Các ô láng, bóng, đôi khi có vảy hay vết xước.

Nguyên nhân:

Do cào gãi hay cọ xát kéo dài.

Khi gãi, cào xước liên tục, lớp thượng bì trở nên phì đại, do đó vùng da này trở nên dày lên giống như vỏ cây.

Các bệnh thường gặp: Chàm mạn tính (Hình 16-6)



Hình 16-6. Sang thương lichen hóa trên bệnh nhân chàm mạn tính

3.5. Vân Wickham

Dấu hiệu

Những đường màu trắng đan xen nhau tạo thành hình lưới hay ren ở trên bề mặt sang thương Lichen phẳng đã phát triển hoàn chỉnh.

Nguyên nhân

Trong bệnh lichen phẳng, tăng sừng dạng trực sừng (orthokeratosis) chiếm ưu thế hơn ở trên những vùng tăng sản lớp gai hình chữ V nằm trong cấu trúc phân phụ của da.

Sự tạo thành những đường màu trắng là biểu hiện của tăng sừng vượt trội ở những vị trí này và sự tạo thành dạng lưới phản ánh cách sắp xếp của các cấu trúc nang lông ở da.

3.6. Dấu hiệu vỏ bào

Dấu hiệu

Bệnh lang ben đặc trưng với vảy cám mà bình thường rất khó nhìn thấy.

Khi cạo nhẹ lên bề mặt sang thương lang ben với cạnh của con dao mổ sẽ khiến cho những vảy mịn giống như vỏ bào tích tụ lại ở phần đầu dụng cụ (Hình 16-7).

Da liễu cơ bản

Nguyên nhân

Sang thương trong bệnh lang ben dường như không có vảy về mặt lâm sàng bởi vì lớp sừng dày lên và có cấu trúc đan xen nhau vững chắc, chứ không phải cấu tạo bằng lớp á sừng (parakeratotic) hay trực sừng (orthokeratotic).

Tuy nhiên khi cạo nhẹ nhàng bằng bề mặt sang thương sẽ lấy đi lớp sừng dày này và vảy xuất hiện nhìn giống như vảy bào.



Hình 16-7. Các vảy trắng mịn như vảy bào rơi ra khi cạo trên bề mặt sang thương trong dấu hiệu vảy bào trên bệnh nhân lang ben

4. SANG THƯƠNG DẠNG SẴN PHÙ

4.1. Dấu hiệu Darier

Cách thực hiện

Dùng đầu tròn của cây bút bi chà xát lên vùng thương tổn, sau khoảng 2 – 5 phút, tại vùng chà xát thấy xuất hiện một sẩn phù, có thể kèm theo ngứa.

Sẩn phù này có giới hạn đúng trong bờ của tổn thương.

Ở trẻ con có thể xuất hiện mụn nước.

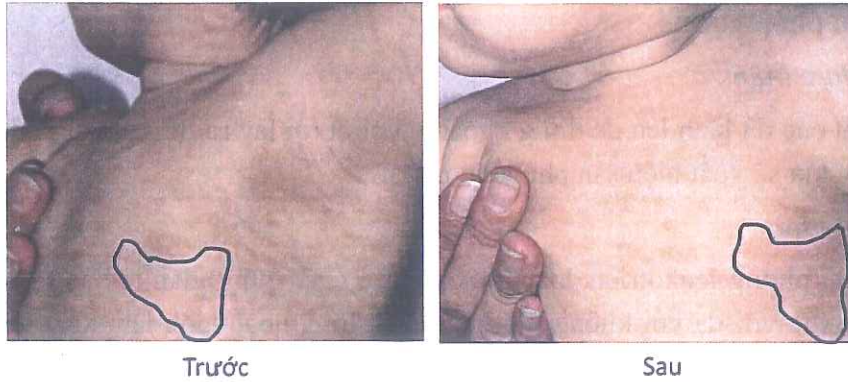
Mặc dù dấu hiệu này dương tính trên vùng thương tổn nhưng vẫn có thể gặp ở vùng da bình thường trên những bệnh nhân bị bệnh tế bào vón (mastocytosis).

Nguyên nhân

Tại lớp bì của những bệnh nhân bị bệnh tế bào vón, có sự gia tăng số lượng tế bào mast.

Sự chà xát lên da gây ra phá hủy tế bào mast, làm phóng thích ra histamin, SRSA (slow releasing substance of anaphylaxis), ECAF (eosinophil chemotactic activating factor), heparin, từ đó gây ra những sẩn, mảng phù trên da, có thể kèm theo ngứa, hồng ban ở da.

Các bệnh thường gặp: Bệnh tế bào vón (mastocytosis), leukemia cutis, u hạt vàng (histiocytosis X), u lympho, mày đay sắc tố (Hình 16-8).



Hình 16-8. Sẩn phù kèm ngứa xuất hiện sau khi chà xát trên da của một bệnh nhân mày đay sắc tố

4.2. Da vẽ nổi

Cách thực hiện

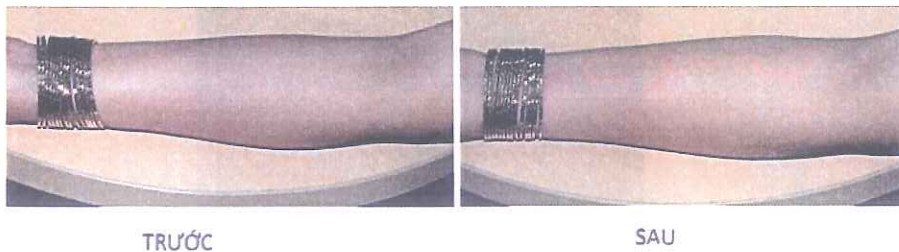
Dùng một vật cứng vẽ lên da với một lực đủ mạnh vừa phải nhưng không làm rách da.

Chờ khoảng 5 phút sau vùng da bị vẽ, nổi lên sẩn phù giống như hình ta đã vẽ và tự biến mất dù không điều trị trong vòng khoảng 15 – 30 phút.

Nguyên nhân

Màng của dưỡng bào nằm trong da yếu dễ tổn thương, vỡ ra dưới tác dụng của áp lực và sẽ phóng thích ra histamin từ đó gây ra da vẽ nổi (Hình 16-9 và 16-10).

Các bệnh thường gặp: Mày đay vật lý, viêm da dị ứng.



Hình 16-9. Da vẽ nổi trước và sau khi có tác động kích thích



Hình 16-10. Sau khi có tác động kích thích lên vùng da bình thường, da sẽ xuất hiện sang thương theo đường của lực tác động

Da liễu cơ bản

4.3. Nghiệm pháp cục đá

Cách thực hiện

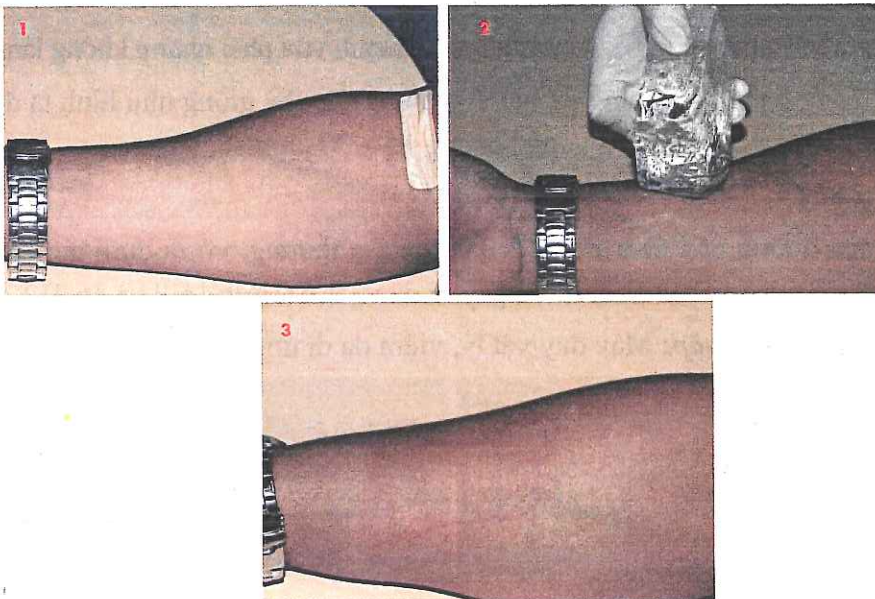
Đặt một cục đá lạnh lên da trong khoảng 5 phút rồi lấy ra thì sau vài phút tại nơi đặt cục đá trước kia sẽ xuất hiện sẩn phù kèm ngứa.

Nguyên nhân

Việc giải phóng leukotrien, histamine và các chất trung gian tế bào mast gây viêm sau khi tiếp xúc với da với không khí lạnh, chất lỏng hoặc lạnh làm xuất hiện sẩn phù kèm ngứa.

Các bệnh thường gặp:

- Đặc trưng trong bệnh mày đay do lạnh.
- Hiếm gặp: Các bệnh gây ảnh hưởng hệ miễn dịch như viêm nhiễm hoặc ung thư.



Hình 16-11. Nghiệm pháp cục đá tạo dấu da vẽ nổi màu trắng

(1) Trước khi tác động; (2) khi áp đá lạnh lên da; và (3) sang thương là sẩn phù màu trắng tại nơi tiếp xúc đá lạnh.

5. SANG THƯƠNG THAY ĐỔI MÀU SẮC

5.1. Dấu hiệu tạo ra bằng kính soi da

Cách thực hiện

Áp một lực cố định lên sang thương da bằng cách sử dụng một vật trong suốt như lam kính cho phép quan sát được những màu sắc bị che dấu bởi hồng ban.

Một số dấu hiệu và nghiệm pháp thường gặp trong bệnh da

Nguyên nhân

Áp một lực liên tục lên da bằng 1 vật trong suốt sẽ làm mất màu mảng hồng ban do đẩy hồng cầu trong mao mạch hay tiểu tĩnh mạch bị dẫn ở phần trên của lớp bì và các mạch máu của đám rối bì sâu, vì vậy cho phép nhìn thấy các màu sắc khác mà trước đây bị màu đỏ của hồng ban che mờ.

Ví dụ, những sản màu thạch tảo (vàng) trong bệnh lý tạo mô hạt như: sarcoidosis, *lupus vulgaris* do sự tích tụ của mô bào dạng biểu mô ở phần trên của lớp bì.

Kính soi da cũng cho phép phân biệt được hồng ban màu đỏ sậm và ban xuất huyết.

5.2. Dấu hiệu Crowe

Dấu hiệu

Ở vùng nách, đôi khi ở vùng háng của những bệnh nhân bị bệnh u sợi thần kinh type 1 (bệnh Von Recklinghausen) có những dát màu nâu nhạt (Hình 16-12).

Các bệnh thường gặp: U sợi thần kinh type I, lentiginosis profuse.



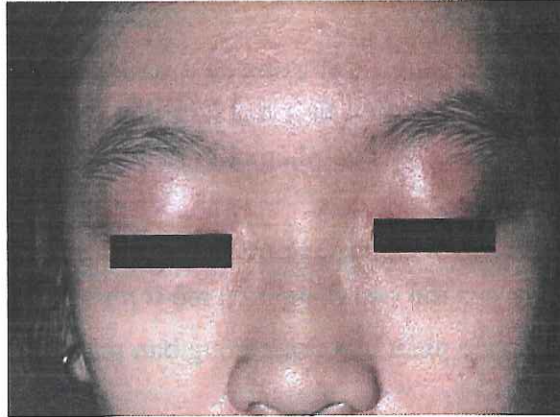
Hình 16-12. Dấu hiệu Crowe là những dát màu nâu nhạt như màu cafe sữa ở vùng nách trên bệnh nhân u sợi thần kinh type I

5.3. Dấu hiệu Heliotrope

Dấu hiệu

Sang thương là mảng hồng ban màu hồng tím quanh mắt.

Các bệnh thường gặp: Đặc trưng cho bệnh viêm bì cơ.



Hình 16-13. Dấu hiệu Heliotrope

5.4. Dấu hiệu Hertoghe

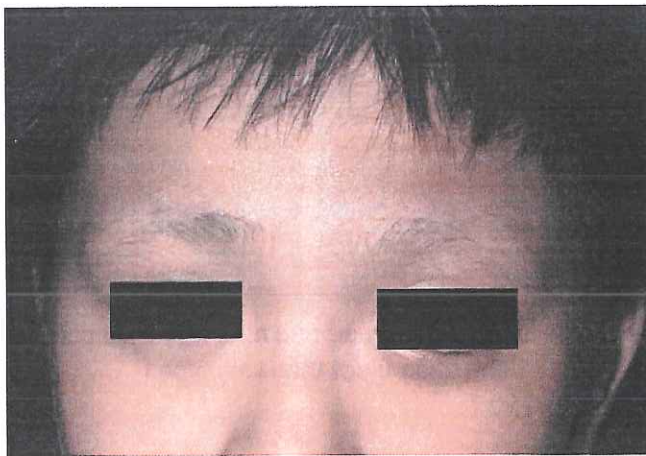
Dấu hiệu

Lông mày ở một phần ba ngoài mỏng đi hoặc mất hẳn (Hình 16-14).

Nguyên nhân

Cơ chế bệnh sinh chưa được biết rõ. Tuy nhiên, có giả thuyết cho rằng có sự thay đổi chức năng trong hệ thần kinh tự trị.

Các bệnh thường gặp: Viêm da dị ứng, nhược giáp, xơ cứng hệ thống.



Hình 16-14. Dấu hiệu Hertoghe

5.5. Dấu hiệu giọt dầu

Dấu hiệu

Một vùng móng đổi thành màu vàng nhạt giống giọt dầu, ảnh hưởng trên đầu xa của nền móng (không ảnh hưởng lên bờ móng).

Một số dấu hiệu và nghiệm pháp thường gặp trong bệnh da

Nguyên nhân

Do những thay đổi của vi mạch, á sừng, tăng sản dạng vảy nến và thâm nhiễm bạch cầu trung tính ở nền móng.

Các bệnh thường gặp: Vảy nến (Hình 16-15)



Hình 16-15. Dấu hiệu giọt dầu trên móng bệnh nhân vảy nến

5.6. Hiện tượng Raynaud

Dấu hiệu

Khi tiếp xúc với lạnh sẽ khiến cho các ngón chuyển sang màu trắng, tím tái và cuối cùng chuyển thành màu đỏ, đặc biệt là ngón tay (Hình 16-16).

Nguyên nhân

Sự co mạch đột ngột và nặng nề ở động mạch của các ngón khiến cho da trắng đi, sau đó sự cô đặc của máu khiến cho da trở nên tím tái và cuối cùng là dẫn mạch làm cho da đỏ ửng lên.

Những thay đổi này được quan sát trên cơ thể chứ không thấy được trên kính hiển vi.



Hình 16-16. Hiện tượng Raynaud trên bệnh nhân xơ cứng bì

6. CÁC DẠNG SANG THƯƠNG KHÁC

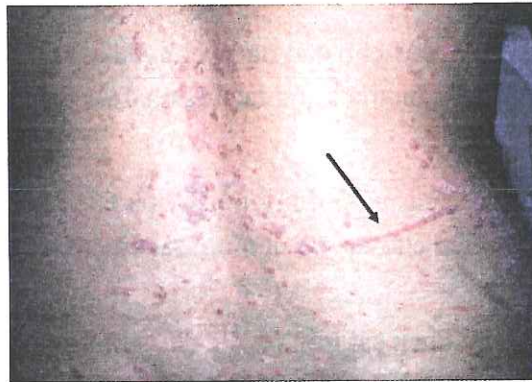
Hiện tượng Koebner

Dấu hiệu

Sự xuất hiện sang thương đặc trưng của bệnh ở những chỗ da bị tổn thương, kích thích hay cọ xát (vết gãi, trầy xước, tiêm chích).

Mô tả Koebner trong vẩy nến:

- Hiện tượng Koebner trên bệnh nhân bị bệnh vẩy nến thông thường (Hình 16-17). Sang thương là mảng hồng ban giới hạn rõ, bề mặt có những vẩy trắng bạc.
- Xuất hiện 1/3 – 1/4 trường hợp. Tần suất ước tính trong suốt cuộc đời của 1 người là 76% khi những yếu tố khác như nhiễm trùng, stress, dị ứng thuốc được tính đến.
- Xuất hiện sau khi gây tổn thương từ 7 – 14 ngày.
- Nguyên tắc tất cả hay không có gì cả: Nếu đã có xuất hiện hiện tượng Koebner (+) ở 1 vị trí thì sẽ có Koebner (+) ở tất cả vị trí trên cơ thể và ngược lại.
- Chuyển từ hiện tượng Koebner (+) sang (-) và ngược lại.



Hình 16-17. Hiện tượng Koebner

Nguyên nhân

Hiện tượng này do tổn thương lớp thượng bì của da do chấn thương trên một nền bệnh da sẵn có của bệnh nhân. Các chấn thương có thể là chấn thương vật lý, hóa học hay sinh học.

Các bệnh thường gặp: Vẩy nến, vẩy phấn đỏ nang lông, lichen phẳng, lichen nitidus, bạch biến, lichen sclerosus, elastosis perforans serpiginosa, kaposi sarcoma.

7. KẾT LUẬN

Các dấu hiệu và nghiệm pháp trong da liễu góp phần giúp chẩn đoán chính xác bệnh. Học viên nên biết các thực hiện các nghiệm pháp để hỗ trợ trong quá trình hành nghề sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Văn Minh (2001), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu bằng hình ảnh*. s.l, Nhà xuất bản Y học.
2. Thomas Habif. (2016), *Clinical Dermatology*, 6e, Elsevier.
3. William James D, Drik M Elston, James R Trick, Misha A Rosenbach and Issac M Neuhaus (2020), *Andrews' Diseases of the Skin*, 13rd, Elsevier.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Nghiệm pháp Nikolsky được thấy trong bệnh nào sau đây?

- a. Herpes thai kỳ
- b. Pemphigoid bóng nước
- c. Pemphigus thông thường
- d. Herpes simplex

Câu 2. Dấu hiệu Auspitz là đặc trưng được thấy trong bệnh nào sau đây?

- a. Vảy nến mảng
- b. Lichen planus
- c. Vảy nến mũ
- d. Vảy nến đảo nghịch

Câu 3. Dấu hiệu Darier dương tính trong bệnh nào sau đây?

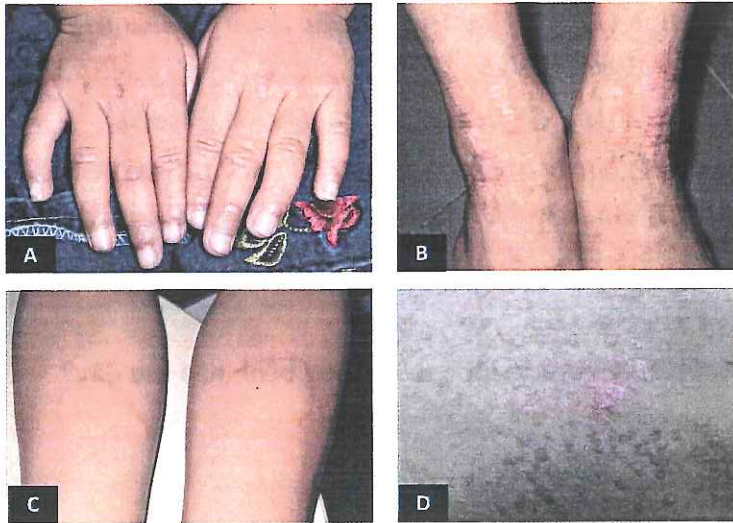
- a. Bệnh Darier
- b. Mày đay sắc tố
- c. Vảy nến
- d. Lichen phẳng

Câu 4. Hiện tượng Koebner không được thấy trong bệnh nào sau đây?

- a. Lichen phẳng
- b. Da vảy cá
- c. Vảy nến
- d. Mụn cóc phẳng

Da liễu cơ bản

Dựa vào hình sau, học viên trả lời các câu hỏi



Câu 5. Sang thương nào là sẩn Gottron?

- a. Hình A
- b. Hình B
- c. Hình C
- d. Hình D

Câu 6. Hình ảnh nào diễn tả nghiệm pháp cục đá?

- a. Hình A
- b. Hình B
- c. Hình C
- d. Hình D

Câu 7. Hình ảnh nào diễn tả dấu hiệu vó bào trong bệnh lang ben?

- a. Hình A
- b. Hình B
- c. Hình C
- d. Hình D

Câu 8. Hình ảnh nào diễn tả tình trạng lichen hoá?

- a. Hình A
- b. Hình B
- c. Hình C
- d. Hình D

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN DA LIỄU

PGS.TS.BS. Văn Thế Trung

BS.CKI. Nguyễn Lê Trà Mi, BS.CKI. Lê Minh Phúc

Mục tiêu học tập

- *Trình bày được các yêu cầu cần thiết về tiền căn và bệnh sử bệnh nhân da liễu.*
- *Trình bày được các bước chuẩn bị khám bệnh nhân da liễu.*
- *Trình bày được phương pháp khám da từng vùng và toàn thân.*
- *Trình bày được tiếp cách cận chẩn đoán bệnh nhân da liễu.*
- *Trình bày được một số quy tắc khi chụp hình sang thương.*

1. MỞ ĐẦU

Bệnh da liễu rất đa dạng, có hàng trăm bệnh da liễu được ghi nhận trong y văn. Ở một khía cạnh nhất định thì biểu hiện da là biểu hiện về hình thái với hình ảnh đa dạng và biến động theo thời gian. Một hình ảnh da đơn giản nhưng chỉ thay đổi một chút đã có thể là một chẩn đoán khác với tiên lượng xấu hơn. Hơn nữa, bệnh nhân bệnh da liễu có những vấn đề về tâm lý xã hội và cảm xúc. Một số người xem nhẹ bệnh vì không thấy ảnh hưởng sức khỏe toàn thân, trong khi đó một số khác có những mặc cảm và có khuynh hướng giấu bệnh hoặc một số bệnh nhân cảm thấy chán nản khi mang bệnh mạn tính. Cũng như chuyên khoa khác, bác sĩ lâm sàng cần trang bị kiến thức về bệnh học vững chắc, kỹ năng khai thác và tổng hợp thông tin, cách giao tiếp với sự tôn trọng bệnh nhân. Đặc biệt trong chuyên khoa da liễu, chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng, do đó việc nhận diện và mô tả sang thương da chiếm vai trò thiết yếu.

2. KHÁM BỆNH NHÂN DA LIỄU

2.1. Khai thác tiền sử-bệnh sử

Nên bắt đầu với sức khỏe chung, rồi tập trung vào bệnh sử liên quan bệnh da và triệu chứng hệ thống. Lưu ý rằng bệnh nhân rất hay bỏ qua những chi tiết mà họ cảm thấy không quan trọng với tình trạng bệnh da (Bảng 17-1).

Bảng 17-1. Các yêu cầu cần thiết về tiền căn và bệnh sử

Thời gian bệnh	Vị trí khởi phát, diễn tiến thương tổn da, triệu chứng cơ năng
Nhân khẩu học	Tuổi, giới, chủng tộc
Dị ứng	Thuốc, môi trường, thức ăn
Sử dụng thuốc	Thuốc kê đơn, không kê đơn, ngừa thai, thuốc đông dược, thảo dược, thực phẩm chức năng, thuốc nghiện
Bệnh nội khoa ngoại khoa	Tiền căn lúc mới sinh (đối với bệnh nhân trẻ em), mang thai, cho con bú
Gia đình	Bệnh da di truyền
Tiếp xúc	Nguồn lây nhiễm, môi trường độc hại
Xã hội	Nghề nghiệp, thói quen, sử dụng kem chống nắng, thói quen, tiếp xúc nắng, hút thuốc lá, uống rượu, hành vi và khuynh hướng tình dục, du lịch, điều kiện sống (đặc biệt là bệnh nhiễm)
Tâm lý cảm xúc	Rối loạn tâm lý có thể là nguyên nhân hoặc biến chứng của bệnh da

2.2. Khám thực thể

Nên khám tình trạng sức khỏe chung trước khi khám từng cơ quan bộ phận. Da là một cơ quan bao phủ toàn bộ cơ thể, nên xem khám một cách theo hệ thống nhất da (niêm) và lông, tóc, móng.

2.2.1. Chuẩn bị

Đảm bảo phòng khám đầy đủ ánh sáng tự nhiên hay ánh sáng đèn. Nên khám da toàn bộ khi cần tầm soát ung thư da, khi bệnh nhân phát ban da toàn thân hoặc bệnh da được cho có liên quan hệ thống. Tuy vậy, khám da khu trú cũng đủ cho một số trường hợp, ví dụ như mụn trứng cá chỉ cần khám từ thắt lưng trở lên.

Dụng cụ: Dụng cụ khám gồm bàn khám, dung dịch sát khuẩn nhanh, đèn pin, áo choàng cho bệnh nhân, găng tay, khẩu trang, que đè lưỡi, thước đo, lame kính trắng, gương soi, kính lúp có đèn, dermoscopy...

Rửa tay: Nên vệ sinh sát khuẩn tay trước và sau khám một bệnh nhân. Bệnh nhân hay xã hội chúng ta nói chung, ngày càng trở nên nhận thức về kiểm soát nhiễm khuẩn, họ sẽ đánh giá cao khi nhìn thấy bác sĩ vệ sinh tay sạch. Rửa sạch tay bằng nước với xà phòng hay nước rửa tay nhanh.

Mang găng tay: Không cần thiết phải đeo găng tay, cho phép bác sĩ dùng cảm giác để tối ưu hóa đánh giá sang thương. Nhưng, khi thực hiện thủ thuật trên da, khám vùng da hở, da tiết dịch, khám vùng hậu môn sinh dục thì phải mang găng tay sạch hoặc vô trùng.

Bộc lộ vùng da: Tùy theo nhu cầu khám của bác sĩ và sự sẵn lòng bộc lộ cơ thể của bệnh nhân. Thông thường bệnh nhân cho bác sĩ xem vùng da nhỏ và nói rằng những vùng khác cũng tương tự, nhưng bác sĩ cần lưu ý biểu hiện ở vùng da khác nhau có thể không giống nhau. Điều quan trọng là bác sĩ động viên bệnh nhân bộc lộ tối đa các vùng da để khám toàn diện nhưng phải tôn trọng sự riêng tư và quyền hạn chế phơi bày cơ thể của bệnh nhân. Trong trường hợp khám da toàn thân thì bệnh nhân được mặc áo choàng đúng cách sao cho từng vùng da để có thể được bộc lộ khi cần khám, ví dụ phần mở của áo ở phía lưng hoặc bệnh nhân cởi hết quần áo trừ đồ lót. Lưu ý cần có điều dưỡng hỗ trợ, nhất là khám phụ khoa.

2.2.2. Phương pháp khám da

Khám da nên được thực hiện đúng phương pháp. Khám vùng đầu cổ thì tư thế bệnh nhân ngồi thẳng trước mặt bác sĩ, hơi thấp hơn. Hoặc thầy thuốc có thể đứng phía trước hoặc phía sau bệnh nhân. Khám toàn thân thì bệnh nhân đứng hoặc nằm.

Khám một cách trình tự và hệ thống và trong mỗi vùng da cũng được chia thành những vùng nhỏ để khám theo trình tự. Nên khởi đầu từ bên phải bệnh nhân, sau đó, có thể di chuyển sang bên đối diện hoặc xuống dưới. Người khám phải tự thiết lập cho mình trình tự khám sao cho thỏa mục tiêu và tạo sự thoải mái tối đa cho bệnh nhân, tránh những thay đổi tư thế bệnh nhân không cần thiết. Nhìn chung, phải khám bệnh nhân “từ đầu đến chân”. Khi thực hiện thăm khám, phải tuân thủ các bước nhìn xa, nhìn gần, sờ.

Khám và đánh giá thương tổn cơ bản là bước rất quan trọng và mang tính quyết định trong hầu hết các trường hợp. Cố gắng tìm thương tổn nguyên phát, tuy nhiên nhiều trường hợp bệnh nhân chỉ còn thương tổn thứ phát. Nếu trang bị tốt kiến thức và kỹ năng thì bác sĩ có thể diễn dịch được thương tổn nguyên phát ngay cả khi da chỉ biểu hiện thương tổn thứ phát, chẳng hạn như vết trợt hầu như là hậu quả của bóng nước hoặc mài là do dịch tiết khô lại. Cần lưu ý sự sắp xếp thương tổn, sự phân bố trên cơ thể ở vị trí đặc trưng, quan sát các hiện tượng thứ phát (hiện tượng Koebner), thực hiện nghiệm pháp nếu cần (ví dụ kính đê lên hồng ban, nghiệm pháp Nikolsky).

Quy trình khám da toàn thân và từng vùng da

Quan sát: Quan sát tổng quát và quan sát khu trú. Cần thiết thì quan sát dưới kính lúp, đèn tăng cường ánh sáng, quan sát những góc độ khác nhau. Các bất thường về màu sắc như màu nâu tăng sắc tố, màu đỏ của oxyhemoglobin (sắc tố đỏ trong động mạch, mao mạch), màu xanh khi thiếu oxyhemoglobin (phát hiện ở các vùng da mỏng như mi mắt, môi, lòng bàn tay bàn chân ở người có da sậm màu), dấu hiệu xanh tím (khi oxyhemoglobin mất oxy cho cơ thể khi qua mao mạch) phát hiện dễ dàng ở lòng bàn tay, bàn chân, đầu ngón, móng tay, móng chân (chú ý phòng khám lạnh hay bệnh

Da liễu cơ bản

nhân căng thẳng có thể làm da tái hơn). Màu vàng nên khám ở kết mạc, dùng tay kéo mi mắt xuống để đánh giá màu sắc kết mạc. Có thể khám thêm ở vùng môi, khẩu cái cứng, mặt dưới lưỡi, da. Vàng da do sử dụng nhiều carotene chỉ có vàng da ở lòng bàn tay, lòng bàn chân, mặt.

Xác định độ ẩm da: Sờ trực tiếp, giấy thấm để đánh giá các tính chất khô da, độ mồ hôi, da dầu. Một số công cụ chuyên dùng có thể đo được độ ẩm và độ mất nước qua da.

Đánh giá nhiệt độ: Dùng mu bàn tay đánh giá nhiệt độ, nhất là các vùng da đỏ.

Đánh giá cấu trúc da: Độ trơn láng hay thô ráp.

Đánh giá di động, đàn hồi: Bằng cách véo da lên xem da có đàn hồi tốt không.

- **Khám da đầu:** Vạch tóc từng phần khác nhau để nhìn rõ da đầu để xem có vảy, sần, mảng, hồng ban, sẹo.
- **Khám tóc:** Các đặc điểm của sợi tóc cần đánh giá bao gồm đường kính, hình dạng, kích thước. Sử dụng đèn Wood để hỗ trợ chẩn đoán bệnh lý nấm tóc. Đèn Wood là dụng cụ sử dụng ánh sáng cực tím với bước sóng 320 – 400 nm và các chất phát quang dưới ánh sáng đèn Wood là collagen, porphyrin, pteridine (nấm tóc). Xác định rụng tóc có thể thực hiện nghiệm pháp kéo tóc bằng cách dùng ngón cái và ngón 2,3 kẹp khoảng 50 – 60 sợi tóc, kéo bằng lực căng vừa phải từ gốc đến ngọn tóc (Hình 17-1), tay còn lại giữ cố định đầu của bệnh nhân. Thực hiện ở các vị trí trán, chẩm và hai bên thái dương. Nếu có từ 6 sợi tóc rụng trở lên thì nghiệm pháp kéo tóc dương tính, nghĩa là có rụng tóc bất thường. Có thể âm giả khi bệnh nhân gội đầu một ngày trước. Sau cùng ghi nhận vị trí rụng và kiểu rụng tóc.



Hình 17-1. Nghiệm pháp kéo tóc

Dùng ngón 1,2,3 kéo tóc từ gốc đến ngọn với lực kéo vừa phải.

- **Khám vùng mặt:** Quan sát tổng thể, chú ý sự hiện diện của sẹo, dấu hiệu da do ánh sáng, thương tổn lành tính hay ác tính. Kiểm tra hình ảnh hồng ban, tróc vảy, vùng phân bố tiết bã (nếp má mũi, chân mày), vùng quanh miệng, sẩn cồi mụn, dát tăng sắc tố. Khám khi cử động mặt (như nheo mắt, cười, châu mày ...) để quan sát các nếp nhăn do cơ cơ.
- **Khám miệng:** Mang găng khi sờ các sang thương.

Lưu ý điểm tăng sắc tố ở môi, quan sát màu sắc và độ ẩm môi, tình trạng khô môi tróc vảy ở người lớn tuổi do ánh sáng, mụn nước chàm ở môi hay tái phát do herpes simplex, hồng ban tróc vảy quanh môi ở trẻ em do liếm môi gây viêm da tiếp xúc. Dùng đèn pin với ánh sáng trắng và que đè lưỡi để khám trong khoang miệng, quan sát các vết loét, các mảng trắng và các nốt. Mảng trắng dính hay dễ tróc, tình trạng tăng sừng, nền các nốt cứng hay mềm, tình trạng đau. Có thể sờ mới phát hiện được tổn thương. Khám lưỡi thì yêu cầu người bệnh đưa lưỡi ra ngoài để quan sát. Dùng tay phải giữ lấy đỉnh lưỡi bằng gạc gấp vuông và nhẹ nhàng kéo lưỡi về bên trái người bệnh. Bên còn lại, cũng được khám bằng phương pháp tương tự.

- **Khám mắt:** Khóe mắt trong, ngoài, da quanh quanh mắt, trũng dưới mắt, sẩn của u tuyến mô hôi
- **Khám tai:** Quan sát hồng ban tiết dịch vành tai, sẹo lồi dai tai, mảng hồng ban tróc vảy sau tai
- **Khám mũi:** Giãn mạch và phì đại mũi (trúng cá đò), nốt tăng sắc tố có giãn mạch và loét (ung thư da). Sử dụng dermoscopy sẽ hữu ích để nhận rõ thương tổn ác tính.
- **Khám vùng cổ:** Da chùng nhão trong lão hóa da, các u mềm treo (skin tags), hồng ban mụn nước trong (rôm sảy trẻ em)
- **Khám da thân mình:** Tư thế bệnh nhân có thể ngồi, đứng, nằm tùy trường hợp. Cần bộc lộ vùng da hông. Kiểm tra vùng ngực đối với mụn trứng cá, sẹo lồi, viêm quầng vú trong viêm da cơ địa, viêm da tiết bã vùng giữa ngực giữa lưng với mảng hồng ban tróc vảy, lang ben vùng ngực lưng và dưới cánh tay, vảy nến vùng tý đề thắt lưng và vùng viêm da tiếp xúc dây lưng. Các thương tổn tăng sắc tố có thay đổi bất thường cần phân biệt u tế bào hắc tố ác tính, cần dụng cụ dermoscopy hỗ trợ.



Hình 17-2. Khám móng

Quan sát thấy hình ảnh móng rõ khi sử dụng kính phóng đại có đèn.

- **Khám vùng bẹn, hậu môn, sinh dục:** Bệnh nhân nên ở tư thế nằm và có tấm lót dùng một lần. Nếu là phụ nữ thì cần dụng cụ khám trong tại phòng khám phụ khoa. Thương tổn sinh dục ở trẻ em cần lưu ý sự lạm dụng.
- **Khám da tay và bàn tay:** Cần khám phần dưới cánh tay khi khám thân mình. Đánh giá tình trạng dày sừng lòng bàn tay. Mảng hồng ban tróc vảy tầng sừng, nứt nẻ trong chàm bàn tay do tiếp xúc hóa chất, xà phòng. Mụn nước mặt gấp cổ tay và kẽ ngón tay đặc trưng trong bệnh ghẻ ngứa.
- **Khám móng (Hình 17-2):** Các đặc điểm cần đánh giá của móng bao gồm bề mặt móng, hình dạng và kích thước, màu sắc, sự kết dính giữa đĩa móng và giường móng, mô quanh móng, mạch máu ở nếp móng. Trình tự quan sát được bắt đầu từ phía trên bề mặt móng, rồi đến vùng bên quanh móng và cuối cùng là vùng dưới móng. Sau khi quan sát, dùng tay sờ để cảm nhận sự thay đổi nhiệt độ và cảm giác đau.
- **Khám da chân, bàn chân:** Quan sát từ đùi, cẳng chân, các mặt bàn chân và kẽ ngón. Cẳng chân với nốt hồng ban trước cẳng chân (hồng ban nút), da khô vảy cá. Lưng bàn chân, cổ chân với những mảng lichen hóa, kẽ ngón chân 3 – 4 có mảng da mụn, nứt trong nấm bàn chân. Lòng bàn chân nếu có cục chai chân thì quan sát có bất thường về cấu trúc, dáng đi. Ghi nhận thói quen mang giày cao gót, bó gối, có thể liên quan trong một số tình trạng như nấm bàn chân, móng chọc thịt.
- **Khám hạch bạch huyết:** Khám da vùng nào thì khám hạch vùng đó nếu cần. Tránh trường hợp xoay trở bệnh nhân nhiều. Xem tình trạng sưng đau, cứng dính.

Hạch cổ đau gặp trong bệnh herpes zoster, hạch dưới hàm có thể phản ứng trong loét miệng tái phát (apthe), hạch bẹn trong bệnh loét sinh dục như giang mai, hạ cam mêm.

- **Sử dụng camera điện thoại thông minh:** Da liễu là một chuyên khoa trực quan, hình ảnh lâm sàng được coi là một phần thiết yếu để theo dõi và lưu trữ tài liệu. Giống như máy ảnh kỹ thuật số thông thường, hình ảnh từ camera điện thoại thông minh được định dạng kỹ thuật số trên các cảm biến. Chất lượng hình ảnh có thể chưa bằng chất lượng của máy ảnh kỹ thuật số nhưng có ưu điểm tuyệt đối là tiện dụng, tích hợp dễ dàng với các ứng dụng và kết nối internet. Thực tế hầu như tất cả các bác sĩ da liễu đều sở hữu điện thoại thông minh và một số người thường xuyên sử dụng để chụp ảnh lâm sàng. Tuy nhiên, đạo đức và pháp lý cần phải được lưu ý bởi vì việc lạm dụng chụp ảnh lâm sàng đã trở thành một vấn đề đang gia tăng. Luôn luôn đòi hỏi có một cách tiếp cận nhất quán và thận trọng đối với hình ảnh lâm sàng. Phải có được sự đồng ý từ bệnh nhân, đảm bảo tính bảo mật của bệnh nhân, sự cho phép của bệnh nhân để các bác sĩ chia sẻ hình ảnh với đồng nghiệp. Các bác sĩ nhận hình ảnh chia sẻ cũng bị ràng buộc bởi các quy định đạo đức và pháp lý tương tự như những người chụp ảnh.

Một số lưu ý khi chụp ảnh: Phòng nền đồng nhất không có các chi tiết rối mắt, tốt nhất nền xanh hay đen. Chụp hình nhiều góc khác nhau (thẳng, nghiêng, chụp từ khoảng cách xa để bao quát xung quanh thương tổn, chụp cận cảnh để xem các chi tiết), ánh sáng cần đủ nếu sử dụng đèn flash để máy ảnh khoảng cách xa để tránh làm mờ ảnh. Kỹ thuật chụp ảnh lâm sàng chuyên nghiệp khác nằm ngoài phạm vi bài này.

3. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

Trong khi những chuyên khoa khác thì xét nghiệm hỗ trợ rất nhiều, chẩn đoán bệnh da liễu chủ yếu dựa vào lâm sàng bởi vì triệu chứng hiện hữu ngay trước mắt. Bác sĩ lâm sàng không thể biết tất cả các bệnh da liễu bởi đơn giản số lượng bệnh da quá lớn được ghi nhận trong y văn và sự biểu hiện lâm sàng vô cùng đa dạng. Tuy nhiên, đánh giá sang thương cơ bản da theo cách trình tự và khoa học sẽ giúp phân loại và phán đoán chính xác.

Hình thái thương tổn: Hình thái sang thương nguyên phát là đặc trưng của bệnh da. Thông thường, sách y văn da liễu dựa trên hình dạng thương tổn để phân loại bệnh da. Các nguồn tài liệu về hình ảnh như sách atlas da liễu, các trang web miễn phí có thể tham khảo và đối chiếu sự tương đồng.

Sang thương nguyên phát: Hình ảnh của sang thương nguyên phát có thể cung cấp thông tin rất quan trọng về độ sâu và vị trí tổn thương bệnh học thuộc thượng bì, bì hay mô dưới da. Hiểu rõ về cấu trúc và chức năng của da có thể giúp bác sĩ lâm sàng hình dung quá trình tổn thương mô bệnh học và từ đó kết nối lâm sàng và mô bệnh. Sang thương nhô cao giới hạn rõ thường biểu hiện bệnh lý thượng bì, trong khi sang thương nhỏ, nhô cao nhưng khó xác định giới hạn thì thường là biểu hiện bệnh lý lớp bì hay mô dưới da.

Sang thương thứ phát: Như vảy, mào, loét, lichen hóa, có thể xảy ra trên sang thương cơ bản do tác động từ yếu tố bên ngoài, quá trình lành da hoặc do biến chứng (teo, sẹo). Có thể xem đặc điểm sang thương thứ phát là “tính từ” để mô tả thêm cho sang thương nguyên phát là “danh từ”, giúp thêm thông tin về diễn tiến của bệnh.

Hình dạng và sự sắp xếp: Hình dạng sang thương là bằng chứng quan trọng để xác định chẩn đoán. Ví dụ như mảng hồng ban li tâm đặc trưng của nấm da. Sự sắp xếp là liên quan của các sang thương với nhau. Sang thương có thể đơn độc, vệ tinh, từng đám. Ví dụ mụn nước mọc từng chùm theo dermatome trong bệnh zoster.

Phân bố sang thương: Quan sát sự phân bố sang thương trên vị trí giải phẫu cơ thể cung cấp nhiều bằng chứng chẩn đoán có giá trị. Phát ban da có thể là khu trú hay toàn thân. Vùng ưu thế là ở nếp hay đầu chi hay niêm mạc cũng đặc trưng cho từng bệnh. Ví dụ lòng bàn tay trong viêm da cơ địa (chàm bàn tay), phát ban giang mai, hồng ban đa dạng. Quanh niêm mạc trong phát ban da do thuốc thể nặng. Vùng ấm nóng của bệnh nấm da. Vùng tỳ đè, rìa chân tóc của mảng thương tổn vảy nến.

Triệu chứng cơ năng: Những triệu chứng cơ năng như ngứa, đau, bỏng làm sáng tỏ thêm chẩn đoán. Ví dụ ngứa là đặc trưng của mày đay trong khi cảm giác nóng bỏng liên quan phù mạch. Triệu chứng cơ năng khác có thể là đau, tiết dịch, mùi hôi.

Đánh giá ảnh hưởng toàn thân: Bác sĩ lâm sàng luôn luôn xem lại những kiến thức y khoa để tiên đoán hoặc nhận ra tổn thương hệ thống. Điều quan trọng nhất là bác sĩ nhanh chóng cần nhận biết dấu hiệu triệu chứng cảnh báo bệnh toàn thân (triệu chứng cờ đỏ) để cần xét nghiệm thêm và hội chẩn thêm với bác sĩ chuyên khoa. Ví dụ như phát ban kèm sốt, thay đổi tri giác, phù mắt và phù mạch, xuất huyết dưới da, loét niêm mạc miệng hoặc niêm mạc mắt, bóng nước có tổn thương niêm mạc, Nikolsky dương tính, hồng ban trên 80% diện tích cơ thể.

Xét nghiệm: Trong khi bệnh sử, triệu chứng cơ năng và khám thực thể là nền tảng để chẩn đoán thì xét nghiệm cũng cần thiết để loại trừ các chẩn đoán phân biệt cũng như củng cố chẩn đoán xác định. Mỗi chương bệnh học mô tả chi tiết các xét nghiệm cần chẩn đoán, tuy nhiên có những xét nghiệm đơn giản có thể trang bị ở phòng khám không

chuyên khoa da liễu như đèn Wood, soi tươi KOH. Dụng cụ soi da dermoscopy thì dành cho bác sĩ chuyên khoa da liễu và cần được đào tạo để sử dụng. Xét nghiệm được xem là quan trọng nhất trong da liễu là giải phẫu bệnh. Bác sĩ lâm sàng cần học cách diễn giải những thương tổn bệnh học cơ bản, từ đó liên hệ lâm sàng để giải thích mối liên quan, điều này cũng tương tự như hình ảnh siêu âm, X-quang mà bác sĩ lâm sàng nội ngoại khoa phải được trang bị.

4. KẾT LUẬN

Khám bệnh nhân da liễu cần một sự tiếp cận toàn diện chứ không chỉ khám về da. Khám một cách trình tự, khoa học và khả năng tổng hợp thông tin là chìa khóa mang lại thành công. Ngoài khám da cần chú ý về vấn đề tâm lý, cảm xúc xã hội do bệnh da ảnh hưởng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lynn S. Bickley (2017), “The Skin, Hair and Nails”, *BATES’ Guide to Physical Examination and History Taking*, 12th Edition, pp.173 – 214.
2. Bobonich M., Nolen M. (2015), *Dermatology for Advanced Practice Clinicians*, 1st ed, Wolters Kluwer
3. Nguyễn Văn Út (2002), *Bài giảng bệnh Da liễu*, Nxb Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 208 – 294.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Thực hiện nghiệm pháp kéo tóc đúng như thế nào?

- a. Dùng ngón cái và ngón 2 kẹp 50 – 60 sợi tóc
- b. Dùng ngón cái và ngón 2 kẹp 30 – 40 sợi tóc
- c. Dùng ngón cái và ngón 2,3 kẹp 50 – 60 sợi tóc
- d. Dùng ngón cái và ngón 2,3 kẹp 30 – 40 sợi tóc

Câu 2. Thực hiện nghiệm pháp kéo tóc ở vị trí nào?

- a. Vùng trán và cằm
- b. Vùng thái dương hai bên
- c. Vùng trán và thái dương
- d. Vùng trán, cằm và thái dương hai bên

Da liễu cơ bản

Câu 3. Trình tự khám móng như thế nào?

- a. Dưới-trên-bên
- b. Dưới-bên-trên
- c. Trên-dưới-bên
- d. Trên-bên-dưới

Câu 4. Đánh giá nhiệt độ da như thế nào cho đúng?

- a. Sờ bằng lưng bàn tay bác sĩ
- b. Sờ bằng đầu ngón tay bác sĩ
- c. Sờ bằng lòng bàn tay bác sĩ
- d. Sờ bằng phần nào của bàn tay cũng được

Câu 5. Khi khám vùng đầu mặt cổ, cần lưu ý điều gì?

- a. Tư thế bệnh nhân nằm
- b. Bác sĩ đứng phía sau bệnh nhân
- c. Tập trung vào các thương tổn ác tính
- d. Nhìn và sờ thương tổn trong niêm mạc miệng

ĐÁP ÁN CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Bài 1: 1c, 2c, 3b, 4a, 5a

Bài 2: 1c, 2d, 3c, 4d, 5d

Bài 3: 1c, 2d, 3c, 4b, 5c

Bài 4: 1d, 2d, 3c, 4c, 5d

Bài 5: 1c, 2d, 3c, 4b, 5b

Bài 6: 1c, 2b, 3b, 4c, 5a

Bài 7: 1d, 2a, 3b, 4d, 5b

Bài 8: 1b, 2a, 3c, 4b, 5b

Bài 9: 1d, 2a, 3b, 4c, 5b

Bài 10: 1c, 2b, 3b, 4b, 5a

Bài 11: 1c, 2d, 3d, 4d, 5d

Bài 12: 1c, 2a, 3a, 4d, 5c

Bài 13: 1b, 2b, 3a, 4b, 5c

Bài 14: 1c, 2b, 3b, 4d, 5a

Bài 15: 1a, 2b, 3c, 4d, 5a, 6c, 7c

Bài 16: 1c, 2a, 3b, 4b, 5a, 6c, 7d, 8b

Bài 17: 1c, 2d, 3d, 4a, 5d

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh

699 Trần Hưng Đạo - Phường 1 - Quận 5

VPGD: 139A Triệu Quang Phục - Phường 11 - Quận 5

Điện thoại: 028-39235648

Email: cnxuatbanyhoc@gmail.com

DA LIỄU CƠ BẢN

Chịu trách nhiệm xuất bản

Tổng Giám đốc: Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung

BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

Biên tập: **Trần Thuý Hồng**

Sửa bản in: **Trần Thuý Hồng**

Trình bày bìa: **Mai Xuân Hoài**

Kỹ thuật vi tính: **Mai Xuân Hoài**

Đối tác liên kết xuất bản: Bộ môn Da liễu - Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

In 2.000 cuốn khổ 19 x 26,5 cm tại Công ty Cổ phần Thương mại In Nhật Nam, 007 I I, KCN Tân Bình, phường Tây Thạnh, quận Tân Phú. Xưởng in: 410 Tân Kỳ Tân Quý phường Sơn Kỳ, quận Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh.

Số xác nhận đăng ký xuất bản: 3595-2020/CXBIPH/4-129/YH ngày 09/9/2020. Quyển 1 định xuất bản số: 368/QĐ-XBYH ngày 30/10/2020. In xong và nộp lưu chiểu năm 2020 Mã ISBN: 978-604-66-4497-2

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
CHI NHÁNH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Địa chỉ: 699 Trần Hưng Đạo – Phường 1 – Quận 5
VPGD: 139A Triệu Quang Phục – Phường 11 – Quận 5

Điện thoại: 028.3923.5648

Email: cnxuatbanyhoc@gmail.com

ISBN: 978-604-66-4497-2



9 786046 644972

Giá: 320.000 đ